



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

سلسلة الكتاب الطبي الجامعي



علم الأدوية السريري

تأليف: P.N. BENNETT
M. J. BROWN

الإشراف العام
أ.د. عادل نوفل

قدّم له الأستاذ الدكتور
حسين عبد الرزاق الجزائري

المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط

ترجمة: أ.د. الأمين إبراهيم النعمة

د. عبد الناصر عمري

د. خالد حسن

مراجعة: د. ناصر بوكلي حسن



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

سلسلة الكتاب الطبي الجامعي

علم الأدوية السريري



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

علم الأدوية السريري

تأليف:

P.N. Bennett MD FRCP

Reader in Clinical Pharmacology, University of Bath, and Consultant Physician, Royal United Hospital, Bath, UK

M. J. Brown MA MSc MD FRCP

Professor of Clinical Pharmacology, University of Cambridge; Consultant Physician, Addenbrooke's Hospital, Cambridge and Director of Clinical Studies Gonville and Caius College, Cambridge, UK

ترجمة

أ.د. الأمين إبراهيم النعمة

د. عبد الناصر عمري

د. خالد حسن

مراجعة

د. ناصر بوكلي حسن

الإشراف العام

أ.د. عادل نوفل

مدير المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

CLINICAL PHARMACOLOGY

NINTH EDITION

**P.N. BENNETT
M. J. BROWN**

This Edition of **CLINICAL PHARMACOLOGY**, 9th Edition by P.N. Bennett & M.J. Brown, is published by arrangement with Elsevier Limited, Oxford, United Kingdom.

CHURCHILL LIVINGSTONE an imprint of Elsevier Limited

© D. R. Laurence 1960, 1962, 1966, 1973,

© D. R. Laurence and P. N. Bennett 1980, 1987, 1992,

© D. R. Laurence, P. N. Bennett, M. J. Brown 1997.

© P. N. Bennett, M. J. Brown 2003 by Churchill Livingstone, Elsevier Science Limited.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without either the prior permission of the publishers or a licence permitting restricted copying in the United Kingdom issued by the Copyright Licensing Agency, 90 Tottenham Court Road, London W1T 4LP.

Standard edition ISBN 0443064806

International Student Edition ISBN 0443064814

ARABIC language edition published by ACATAP, Copyright © 2007.

هذه ترجمة مجازة من اللغة الإنكليزية للكتاب المذكور أعلاه - الطبعة التاسعة عام 2003 لمؤلفيه

Churchill Livingstone, publishing as M. J. Brown و N. P. Bennett الصادر عن دار النشر: Elsevier Science Limited, Copyright © P. N. Bennett, M. J. Brown 2003

جميع الحقوق محفوظة، ولا يسمح بنقل أو إعادة إخراج لأي جزء من هذا الكتاب بأي شكل كان أو بأي وسيلة ميكانيكية كانت أم إلكترونية، أو بأي طريقة من طرق تخزين المعلومات أو التصوير بدون موافقة مسبقة من دار النشر المذكورة أعلاه. حقوق الطبعة العربية محفوظة للمركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق © 2007 .

علم الأدوية السريري

ترجمة: أ.د. الأمين إبراهيم النعمة د. عبد الناصر عمري د. خالد حسن

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق

ص.ب: 3752 - دمشق - الجمهورية العربية السورية

هاتف: +963 11 3334876 - فاكس: 3330998

E-mail: acatap@net.sy

Web Site: www.acatap.org

جميع حقوق النشر والطبع محفوظة

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقديم

الدكتور محمد بن عبد الرزاق (الجزائري)
المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط

يسعدني أن أقدم لأبنائنا الطلاب في كليات الطب والعلوم الصحية كتاباً جديداً من ((سلسلة الكتاب الطبي الجامعي))، وهو كتاب ((علم الأدوية السريري))، بعد أن صدرت قبله كتب قيمة في هذه السلسلة، نذكر منها كتاب الطب الشرعي وكتاب طب المجتمع وكتاب الغذاء والتغذية وكتاب المرجع في الفيزيولوجيا، وكتاب أساسيات علم الوبائيات، وكتاب تمريض صحة المجتمع، وكتاب الإدارة الصحية، وكتاب علم المصطلح، وكتب في التشريح والهيستولوجيا وعلم الجنين. وتتواصل الجهود في البرنامج العربي لمنظمة الصحة العالمية، وهو برنامج عالمي يستضيفه المكتب الإقليمي لشرق المتوسط، ويديره الأخ الأستاذ الدكتور محمد هيثم الخياط، لإصدار المزيد من هذه الكتب في البيولوجيا (علم الحياة) والباثولوجيا (علم الأمراض) والمكروبيولوجيا والكيمياء الحيوية، ملء كامل متطلبات المنهج التعليمي، وتحديثه باستمرار. وما يتميز به الكتاب الذي بين أيدينا هو أنه ثمره لتعاون وثيق مع المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر، وقد حرص المترجمون الذين ينتمون إلى بلدان عربية متعددة هي السودان وسورية والجزائر وفلسطين، على تبسيط لغتهم وتقريريها لأبنائنا الطلاب والالتزام بمصطلحات المعجم الطبي الموحد، والله نسأل أن ينفع به، وأن يجعله منطلقاً لأبنائنا في رحاب العلوم الطبية.

الدكتور حسين عبد الرزاق الجزائري

المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية

لشرق المتوسط

التصدير

يسر المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق، وفي إطار تنفيذ مهامه القومية في تعريب التعليم العالي، أن يلبي احتياجات الجامعات العربية من الكتب والمراجع العلمية الحديثة بلغة عربية سهلة وسلسة. فمن دواعي اعتزاز المركز العربي للتعريب أن يقدم هذا الكتاب المرجع علم الأدوية السريري - الذي اقترحت ترجمته الهيئة العليا للتعريب في السودان - إلى المكتبة العربية الطبية.

ونحن إذ نصدر هذا الكتاب نتقدم من الهيئة العليا للتعريب في السودان ممثلة برئيسها الأستاذ الفاضل الدكتور دفع الله عبد الله الترابي بالشكر والتقدير على اختيارها لهذا الكتاب الطبي المميز، الذي يعد مرجعاً ضخماً لعلم الأدوية؛ الاختصاص الأساسي في كليات الطب والصيدلة وطب الأسنان.

تم إصدار هذا الكتاب بالتعاون مع المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط بعد اعتماده ضمن سلسلة الكتاب الطبي الجامعي الصادرة عن المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط.

يوفر هذا الكتاب علم الأدوية السريري لجميع الأطباء المختصين والصيدلة أسس تأثير أي مساق علاجي دوائي موصى به سواء من الدلائل الإرشادية الوطنية أو الدلائل الإرشادية الدولية التي تمثل الإجماع حول الممارسة الطبية الجيدة. ولهذا يعد هذا الكتاب مرجعاً طبيّاً للأطباء والطلاب والمهتمين بمعرفة الدواء فيما يتعلق بالتصنيف وآلية التأثير والاستطبابات (دواعي الاستعمال) والمقادير والآثار الضائرة، إذ تضمن كل بحث مراجع أصيلة أو عامة حول كل معلومة.

إن التقدم المتسارع في ميدان العلوم الطبية - وخاصة في مجال الأدوية وأعدادها الهائلة التي ترد إلى السوق التجاري كل عام والتي تتعامل معها الأطباء يومياً - يحتم على واصفي الدواء أن يكونوا على اطلاع دائم ومستمر على كل معلومة تتعلق بهذه الأدوية. ومن هنا يأتي دور كتاب علم الأدوية السريري الذي يعطي - إضافة إلى مبادئ علم الأدوية والمعالجة الدوائية - حلاً لكل حالة سريرية مرضية يتوافق فيها المبدأ العام للفارماكولوجيا مع المساق العلاجي الدوائي عموماً.

ومع ذلك، يجب الأخذ بالحسبان أن المعرفة الطبية تتبدل على نحو مستمر نتيجة البحوث الجديدة، ولا سيما في مجال الدواء والمداواة. ولهذا يُنصح الأطباء أن يندققوا في المعلومات المرفقة بكل عبوة دواء للتيقن من الجرعة الموصى بها، وطريقة الإعطاء ومدته، ومضادات الاستطباب، والآثار الضائرة.

يتضمن كتاب علم الأدوية السريري ثمانية أقسام تشتمل على 38 فصلاً؛ كل منها يعالج مبحثاً طبيّاً برأسه. يأمل المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق والهيئة العليا للتعريب في السودان والمكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط أن يحقق هذا الكتاب غايته النبيلة في تقديم الجديد في الطب بلغة عربية سهلة وسلسة تساعد أبناءنا الطلبة على استيعاب وتمثل المعلومات الطبية تمهيداً لتوطيئها وإضافة الجديد إليها عند الدخول في مجال البحوث والدراسات.

وبغية أن يُكتب النجاح للنهضة العربية المعاصرة لابد أن يُؤخذ في الحسبان أن التعلّم باللغة الأم، اللغة العربية، هو الذي يؤسس لنهضة شاملة يكون فيها الإنسان العربي الذي يتعلم ويفكر ويدع بلغته الأم هو حجر الأساس في هذه النهضة.

والله ولي التوفيق.

أ.د. عادل نوفل

مدير المركز العربي

للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

التمهيد Preface

من أجل أن نوضي أنت وأنا، يرجى قراءة هذا التمهيد¹

الأستاذ الدكتور لورانس D. R. Laurance هو إما مؤلفاً منفرداً أو مؤلفاً بالمشاركة لهذا الكتاب المدرسي منذ الطبعة الأولى عام 1960 وحتى طبعته الثامنة عام 1997. وهذه حياة مديدة لأي كتاب مدرسي. وإن إنجازته يحمل شهادة على أسلوب عرض روعي فيه أن يكون هذا الكتاب واضحاً ومقروءاً، وليبقى مستحواً على اهتمام قرائه به، حيث يمنحهم معلومات حول موضوع كان معقداً وملتبساً في وقت ما. ولما كان الأستاذ لورانس قد انسحب من المشاركة الفعالة في هذا الكتاب فهذه فرصة لتقديم الشاء والتقدير له في هذه الطبعة التاسعة والإشادة بمآثره كمؤلف ومبدع أصيل لهذا الكتاب ومساندته على مدى أربعة عقود، بحيث صار كتاب علم الأدوية للورانس، المعين والناصح والرفيق لأجيال من الطلبة والأطباء الذين يسعون إلى الإرشاد في هذا الحقل الميداني.

يتناول هذا الكتاب القواعد العلمية وممارسة المعالجة الدوائية. وهو مخصصاً لطلاب الطب والأطباء، وفي الواقع لأي شخص متغنى بالمعالجة الدوائية ووصف الأدوية اعتماداً على البيانات والبراهين.

زيادة نطاق وسرعة ابتكار الدواء. يواجه الأطباء في حياتهم المهنية الآن بالتعامل مع أدوية جديدة حتى عليهم - أدوية تقوم بأشياء جديدة وأخرى تقوم بالأشياء القديمة نفسها ولكن بطريقة أفضل؛ سوف تُلغى مع الزمن تلك الأدوية التي كانت مألوفة أثناء التدريب.

نحن لا نكتب لقراء مثلنا فقط، ممن لديهم اهتمام خاص في علم الأدوية. وإنما نحاول جعل علم الأدوية مفهوماً ليس

كانت اهتماماتهم الأولية واقعة في مكان آخر ولكنهم يدركون بأنهم يحتاجون لبعض المعرفة في علم الأدوية إذا ما ترتب عليهم واجب أخلاقي وقانوني لجهة رعاية مرضاهم. نحاول أن نخبرهم بما يحتاجون إلى معرفته دون إرهابهم بمعلومات غير متعلقة بالموضوع ونحاول جعل الأمر ممتعاً. إننا جديون جداً، لكن الجدية لا تتطلب الوقار دائماً إلى حد الإرهاق. ولقد قال أحد المؤلفين، وهو شاعر وناقد أنه كان يحكم على الكتاب في الأدب القصصي كالتالي: هل استطعت أن أقرأه؟ وإن استطعت، هل اعتقدت به؟ وإذا اعتقدت به، هل كنت حريصاً ومهتماً به، وما هي نوعية حرصي، هل دام هذا الحرص²؟ يفترض بنا مقدماً التوفى إلى إشباع معايير الخيال ولكننا كنا واعين لذلك في إنتاج هذا الكتاب.

نأمل من جميع واصفي الأدوية امتلاك الحكمة وأن يضعوا في أذهانهم أن توقعات المرضى والمجتمع منهم قد أصبحت أكثر تطلباً على نحو عام. وأن الأطباء الذين يصفون الأدوية اعتباراً أو بدون مبالاة يواجهون الآن بأكثر من مجرد الانتقاد المتزايد، إذ يتعرضون أيضاً إلى الاتهامات القانونية المدنية (وحتى الجنائية). تعتمد مقدرة تدبير التطورات الجديدة الآن، أكثر من أي وقت مضى، على سعة إدراك مبادئ علم الأدوية. هذه المبادئ ليست صعبة المنال وليست كثيرة بحيث لا تُحيط حتى أكثر الأطباء انشغالاً الذين يأخذون على عاتقهم مسؤولية إدخال الأدوية المصنعة في أجسام مرضاهم.

توجد مبادئ علم الأدوية والمعالجة الدوائية في الفصول 1-8 وهي مطبقة في الفصول الاختصاصية اللاحقة بحيث تقدم حلاً موجزاً ومعقولاً لمشكلة مواءمة المنفعة السريرية العملية مع مراعاة المبادئ التي تستند عليها الممارسة السريرية. يصعب إقرار مقدار التفاصيل التقنية العملية التي يمكن

¹ القديس فرنسيس الساليزي St. Francis of Sales تمهيد للدخول في حياة الورد.

² فيليب لاركين Philip Larkin 1922-1985.

تضمنها. وعادة ما يكون الخطر كامناً ومعاصراً يومياً، عندما تكون الممارسات العلاجية معقدة، ومثال ذلك الصدمة التأقية anaphylactic shock، حيث تُوفّر تفاصيل أكثر في مجموعة من مواقع - ويب web-sites التي تدون آخر النصائح؛ قد تُعطى، تفاصيل قليلة أو لا تُعطى حول المعالجة التي توصف من قِبَل الاختصاصيين فقط، مثل الأدوية المضادة للسرطان anticancer drugs والأوكسيتوسين، الهرمون المعجّل للولادة بالوريد i.v.oxytocin. ولكن يفضل دائماً، استشارة كميّات الوصفات formularies، والدلائل الإرشادية المجازة approved guidelines، أو النشرة المعاصرة للمصنّعين manufacturers current literature، خاصة مع الأدوية الحديثة، إذ قد لا تكون مألوفة من قِبَل الواصِف prescriber.

استعمال هذا الكتاب. يُعنى الطلاب، أو ينبغي أن يُعنى الطلاب، بفهم وتطوير الموقف الرشيد والناقد حيال المعالجة الدوائية، ولهذا لا بد من أن يهتموا بأنفسهم بكيفية عمل الأدوية وكيف تتأثر مع المرض وكيف يُستحصل على بَيِّنَة التأثير العلاجي وتقييمها. ويجب عليهم عند هذه النقطة الأخيرة القراءة الانتقائية وأن لا يعيقوا أنفسهم بمحاولات حفظ قوائم الأدوية البديلة alternative والجرعات والفروق الصغيرة بينها، إذ أن ذلك غير مطلوب منهم البتة ولا يطلب منهم أبداً في الفحوص examinations. لذلك، فالتص غير مثقل بالقوائم المنهكة من المستحضرات التي توجد في كُتَيْب الوصفات الطبية، ومع ذلك فإنه من المأمول وجود ما يكفي من المستحضرات في هذا الكتاب لتغطية وصف العديد من الأدوية الروتينية، وقد ضُمّن العديد من الأدوية لمجرّد استعراضها.

دور ومَنزلة الكتاب المدرسي. بغية أن يكون الكتاب دليلاً ومرشداً مفيداً حول استعمال الدواء فيجب أن يقدّم استنتاجات ونصائح مفيدة. إذا كان يتوجب أن يكون الكتاب بحجم معقول، فغالباً ما يتوجب حذف مسافات

التأثير المقبولة البديلة. ينبغي أن يستند ما يُوصى به، على بَيِّنَة سليمة أينما توجد هذه البَيِّنَة وعلى تقييم لآراء الخبراء عندما لا توجد البَيِّنَة السليمة.

يتأثر انتقاء الأدوية على نحو متزايد بالدلائل الإرشادية التي تنتجها الجمعيات societies الاختصاصية والهيئات الوطنية national bodies. وقد قمنا بتوفير المراجع أو أشرنا إليها على أنها تمثل الإجماع حول الممارسة الأفضل في حالات خاصّة. ويفترض أن يمتلك القارئ، بالمقابل، كُتَيْب الوصفات الطبية المحلي أو الوطني، الذي يوفّر إرشاداً حول التوافر availability، بما في ذلك الجرعات، لجال عريض من الأدوية. ولكن ممارسة المداواة therapeutics من قِبَل أطباء مُتَوَرِّين على نحو ملائم وذوي ضمير حي يعملون في مواقع مصحوبة بمضاعفات مَرَض داغل intercurrent disease [مرض يحدث أثناء الإصابة بمرض سابق]، وبوجود فروق استقلالية أو شخصية، فإن هذه الممارسة تكتنّف تحديات أبعد من الامتثال الحازم للتوصيات المنشورة. إن دور الكتاب المدرسي هو توفير قبول لفهم أُسس مساق المعالجة الموصى به بحيث يمكن إنجاز النتيجة المثلى بالانتقاء والاستعمال المستترين للأدوية.

دليل القراءة الإضافية. تتضمن نهاية كل فصل بصفة عامة بضعة مراجع للأوراق العلمية الأصلية، ومقالات مرجعية للمحررين ومقالات مراجعة review articles من عدد صغير من المجلات المنشورة باللغة الإنكليزية كذلك التي تتوفر في معظم مكتبات المستشفيات بغرض تمكين أي شخص، وفي أي مكان، من الإتاحة والوصول للنشرة الأصلية وتكوين رأي مُستنير، وأيضاً لتوفير المتعة وأحياناً التسلية. تُحفّز القراءة على انتقاء العنوان الذي يبدو هاماً ومن ثم قراءة المقال article. لا نحاول توثيق جميع المعطيات التي نصوغها، فقد يكون هذا مستحيلاً في كتاب بهذا الحجم.

Bath, Cambridge

P.N.B.

2003

M.J.B.

وداعاً Farewell

لأقف جانباً. ولقد رأيت العديد جداً من الأكاديميين المستين ممن باتوا عاجزين، أو غير راغبين، بالاعتراف بأنهم لم يعودوا تماماً كما كانوا من قبل وأنهم أصبحوا عائقاً لزملائهم الأحدث عمراً، الذين غالباً ما يكونوا لطفاء ويستحقون تنويرهم؛ رغم أنهم يثرثرون على أساتذتهم خلف ظهورهم. لقد قررت منذ زمن طويل أنه يتوجب عليّ ألاّ أنضم لتلك المجموعة، وأمل أني قد تخطيت ذلك.

ربما كان الثواب الأعظم لي هو لطافة الناس من جميع أرجاء العالم الذين تكبدوا عناء الاتصال بي، فهم لم يستفيدوا فحسب، بل استمتعوا بالفعل، من قراءة كتاب علم الأدوية السريري.

لقد تبدّلت شهرة كتاب علم الأدوية السريري كثيراً منذ عام 1957 عندما حملت قلمي، وأتمنى النجاح لخلفائي من بعدي.

د. لورانس D R Laurance، أستاذ متقاعد في علم الأدوية والمداواة Professor Emeritus of Pharmacology and Therapeutics، الكلية الجامعية في لندن University College London.

ترجع بداية هذا الكتاب إلى عام 1957 عندما، كنت في ذلك الوقت المحاضر الأقدم في قسم الفارماكولوجيا pharmacology وفي قسم المداواة في الكلية الجامعية والمدرسة الطبية في لندن، قُلتُ لأستاذ المداواة إنه لا يوجد كتاب حول علم الأدوية السريري Clinical Pharmacology أستطيع أن أوصي به طلابنا في كلية الطب للرجوع إليه. فأجاب: إذا كان الأمر هكذا فينبغي عليك أن تقوم بكتابة مثل هذا الكتاب. لقد ساورتني الشكوك بأنني أستطيع إنجاز هذه المهمة. ولقد ذهب معي إلى أقرب ناشر للكتب الطبية medical ublisher حيث جرى توقيع العقد فوراً. فلولا هذا الإلحاح والدعم المؤيّد من قبل Max Rosenheim (الذي أصبح فيما بعد اللورد Lord Rosenheim of Camden ورئيس الكلية الملكية لأطباء لندن Royal College of Physicians of London) لما تجسّد هذا الكتاب في طبعته الأولى عام 1960. وقد صدر منذ ذلك التاريخ وحتى الآن ثمان طبعات من هذا الكتاب، وقد قمت بذلك إمّا منفرداً أو بالمشاركة مع غيري ممن أقدم لهم الشكر والعرفان. وأمّا الآن وبعد أكثر من 40 عاماً مع هذا الكتاب، وبعد أن أصبحت في الثمانينيات من عمري، فإن الوقت قد حان

المُشاركون Contributors

Christopher R Lovell MD FRCP

Consultant Dermatologist, Royal United Hospital,
Bath, UK

Chapter 16. Drugs and the skin

G R Park MD, DMedSci

Director of Intensive Care Research, Addenbrooke's
Hospital, Cambridge, UK

J Grewal MBBS

SHO, The John Farman Intensive Care Unit,
Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Chapter 17. Pain and analgesics

Jerry Nolan FRCA

Consultant in Anaesthesia and Intensive Care,
Royal United Hospital, Bath, UK

Chapter 18. Anaesthesia and neuromuscular block

**Simon J C Davies MA (Oxon), MBBS (Lond),
MRCPsych**

Clinical Research Fellow, University of Bristol,
Bristol, UK

Sue Wilson PhD

Research Fellow, University of Bristol, Bristol, UK

**David J Nutt MB BChir, MA, DM, FRCP,
FRC Psych, FMedSci**

Professor of Psychopharmacology, Head of the
Department of Clinical Medicine,
Dean of Clinical Medicine and Dentistry,
University of Bristol, Bristol, UK

Chapter 19. Psychotropic drugs

D Bateman MD FRCP

Consultant Neurologist, Royal United Hospital
NHS Trust, Bath, UK

*Chapter 20. Epilepsy, parkinsonism and allied
conditions*

**Kevin M O'Shaughnessy MA, BM, BCh, DPhil,
FRCP**

University Lecturer in Clinical Pharmacology and
Honorary Consultant Physician, Addenbrooke's
Hospital, Cambridge, UK

لا يمكن لشخصين أن يُعطيا الميدان كاملاً في المعالجة
الدوائية انطلاقاً من معرفتهما وخبرتهما الذاتية. لقد دَعَوْنَا
خبراء مختارين، لأول مرة في هذه الطبعة التاسعة، لمراجعة
الفصول في حقول اختصاصهم. ولقد أعطوا الحرية المطلقة في
الإضافة على النص الموجود أو حذفه أو تحسينه حسبما يرونه
مناسباً. وبالنسبة، تُظهر بعض الفصول تبدلات ملموسة عن
الطبعة الثامنة، فقد أُضيف إلى جميع هذه الفصول الكثير من
إسهامات أولئك الخبراء ومعرفتهم. ونحن مدينون لهم جداً.
وهم:

**Nigel S Baber BSc, FRCP, FRCPEd, FFPM, Dip Clin
Pharmacol**

Head of Renewals, Reclassification and Patient
Safety, Medicines Control Agency, London, UK and
Visiting Professor, Queen Mary and Westfield
College, University of London, London, UK

Chapter 3. Discovery and development of drugs

Chapter 4. Evaluation of drugs in man

Chapter 5. Official regulation of medicines

Chapter 6. Classification and naming of drugs

Mark Farrington MA, MB, BChir, FRCPath
Consultant Microbiologist, Addenbrooke's
Hospital, Cambridge, UK

Chapter 11. Chemotherapy of infections

Chapter 12. Antibacterial drugs

Chapter 13. Chemotherapy of bacterial infections

*Chapter 14. Viral, fungal, protozoal and helminthic
infections*

Nicola J Minaur BSc, MB ChB, PhD

Specialist Registrar in Rheumatology, Royal National
Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK

Neil John McHugh MB, ChB, FRACP, MD, FRCP
Consultant Rheumatologist, Royal National
Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK

*Chapter 15. Inflammation, arthritis and nonsteroidal
anti-inflammatory drugs*

Charles R J Singer BSc, MB, ChB, FRCP, FRCPATH
Consultant Haematologist, Royal United Hospital,
Bath, UK

Chapter 30. Neoplastic disease and immunosuppression

Michael Davis MD FRCP, Consultant
Gastroenterologist, Royal United Hospital, Bath,
UK

Chapter 31. Stomach, oesophagus and duodenum

Chapter 32. Intestines

Chapter 33. Liver, biliary tract, pancreas

D C Brown MD, MSc, FRCP
Consultant Endocrinologist, Cromwell Hospital,
London, UK

*Chapter 34. Adrenal corticosteroids, antagonists,
corticotrophin*

*Chapter 35. Diabetes mellitus, insulin, oral
antidiabetes agents, obesity*

Chapter 36. Thyroid hormones, antithyroid drugs

Chapter 37. Hypothalamic, pituitary and sex hormone

Chapter 38. Vitamins, calcium, bone

*Chapter 21. Cholinergic and antimuscarinic
(anticholinergic) mechanisms and drugs*

Chapter 22. Adrenergic mechanisms and drugs

*Chapter 23. Arterial hypertension, angina pectoris,
myocardial infarction*

Chapter 24. Cardiac arrhythmia and cardiac failure

Chapter 25. Hyperlipidaemias

Chapter 26. Kidney and urinary tract

Chapter 27. Respiratory system

Andrew Grace PhD, FRCP, FACC
Consultant Cardiologist, Papworth Hospital,
Cambridge, UK

Chapter 24. Cardiac arrhythmia and cardiac failure

Charles R J Singer BSc, MB, ChB, FRCP, FRCPATH
Consultant Haematologist, Royal United Hospital,
Bath, UK

Chapter 28. Drugs and haemostasis

Chapter 29. Cellular disorders and anaemias

Pippa G Corrie PhD, FRCP
Consultant and Associate Lecturer in Medical
Oncology, Addenbrooke's Hospital and University
of Cambridge, Cambridge, UK

كلمة شكر Acknowledgements

يُرجع معظم ما قد يستحقه هذا الكتاب من جدارة إلى كرم الذين ذكرنا أسماءهم سابقاً وإلى آخرين كثيرين لم نذكرهم والذين وضعوا معرفتهم وخبرتهم العملية تحت تصرفنا في استعمال الأدوية drugs. نأمل أن يكون هذا الشكر الجماعي مقبولاً. إذ إن النسيان من طبع الإنسان. إضافة لذلك، إننا نشكر المؤلفين والناشرين الذين سمحوا لنا بالاقتباس المباشر من كتاباتهم مقروناً بسماحة أنفسهم. وإذا كنا قد غفلنا عن أي شكر توجب علينا تقديمه فلسوف نتدارك ذلك بقدر ما يمكننا حالما نستطيع.

P.N.B
M.J.B

مرة أخرى، نُعبر عن العرفان بالجميل للذين أعطونا، وعن طيب خاطر، وقتهم وطاقاتهم لتزويدنا بالحقائق والآراء القيمة في هذه الطبعة وفي الطبقات الماضية؛ وهم بصفة أساسية: Dr. E S K Assem, Dr Stella Barnass, Dr. N B Bennett, Dr. Noelcen Foley, Dr. Shcila Gore, Professor J Guillebaud, Professor D H Jenkinson, Dr. H Ludlam, Professor P J Maddison, Dr P T Macgee, the late Professor Sir William Paton, Professor B N C Prichard, Dr. J P D Reckless, Dr Catriona Reid, Dr. Andrew Souter, Professor P L Weissberg. وقد عبّرنا أيضاً عن الشكر في الأماكن المناسبة.

ملاحظة من المؤلفين والناشر Note from the authors and publisher

من الجرعة الموصى بها، وطريقة الإعطاء ومدته، ومضادات الاستطباب. ومن مسؤولية الطبيب الممارس، المُستند إلى الخبرة والمعرفة بالمريض، تحديد مقدار الجرعات dosages والمعالجة الأفضل لكل مريض إفرادياً. ولا يتحمل الناشر ولا المؤلفون أي مسؤولية حول أي إصابة و/أو ضرر للأشخاص أو الممتلكات ينشأ عن نشر هذا الكتاب.

تتبدل المعرفة الطبية الآن على نحو مستمر. ويجب إتباع محاذير المأمونية المعيارية، لكن لما كانت البحوث الجديدة والخبرة السريرية قد وسّعت معرفتنا، أصبحت التبدلات في المعالجة treatment والمعالجة الدوائية drug therapy ضرورية أو ملائمة. يُنصح القراء بتدقيق معلومات المنتج الأكثر معاصرة والمقدمة من قبل مُصنّع كل دواء يُعطى، وذلك للتيقن

المحتويات Contents

التقديم III

التصدير IV

التمهيد V

وداعاً VII

المشاركون IX

كلمة شكر XI

ملاحظة من المؤلفين والناشر XI

القسم 1

العموميات

1. موضوعات في المعالجة الدوائية 3
2. علم الأدوية السريري 43
3. اكتشاف الأدوية وتطويرها 47
4. تقييم الأدوية عند الإنسان 57
5. التنظيم الرسمي للأدوية 81
6. تصنيف الأدوية وتسميتها 93

القسم 2

من علم الأدوية إلى علم السموم

7. علم الأدوية العام 101
8. التأثيرات غير المرغوبة والتفاعلات الدوائية الضائرة 157
9. التسمم، الجرعة المفرطة، الدرياقات 177
10. الاستعمال غير الطبي للأدوية 195

القسم 3

العدوى والالتهاب

11. المعالجة الكيميائية للعدوى 237

12. الأدوية المضادة للحرثيم 253

13. المعالجة الكيميائية للعدوى الجرثومية 281

14. العدوى الفيروسية والفطرية والأولية والدودية 305

15. الالتهاب، التهاب ومضادات الالتهاب

- غير الستيرويدية 333

16. الأدوية والجلد 359

القسم 4

الجهاز العصبي

17. الألم والمُسكنات 385
18. التخدير والإحصار العصبي العضلي 415
19. الأدوية النفسانية التأثير 439
20. الصرع، الباركنسونية والحالات المرتبطة بها 493

القسم 5

الأجهزة القلبية الرئوية والكلى

21. الدوية والآليات كولينية الفعل والمضادة للمُسكارين (المضاد للفعل الكولينسي) 517
22. الآليات الأدرينية والأدوية 533
23. فرط ضغط الدم الشرياني، الذبحة الصدرية، واحتشاء عضل القلب 549
24. اضطراب التَّظْم القلبي والفشل القلبي 591
25. فرط شحميات الدم 617
26. الكلية والسبيل البولي التناسلي 627
27. الجهاز التنفسي 649

القسم 6

أمراض الدم والأورام

28. الأدوية والإرقاء 671

29. الاضطرابات الخلوية وحالات فقر الدم 697

30. المرض الورمي وكبت المناعة 715

القسم 7

الجهاز المعدي المعوي

31. المريء، المعدة، والإثنا عشري 741

32. الأمعاء 757

33. الكبد، السبيل الصفراوي، البنكرياس 771

القسم 8

الجهاز الصمّاوي، الحالات الاستقلابية

34. الكورتيكوستيرويدات الكُظرية، المناهضات، الموجهة

القشرية 785

35. السكري، الأنسولين، العوامل المضادة للسكري الفموية،

السمنة 803

36. الهرمونات الدرقية، الأدوية المضادة للدرقية 827

37. الهرمونات الوطائية، النخامية والجنسية 837

38. الفيتامينات، الكالسيوم، العظم 869

GENERAL

عموميات

Topics in drug therapy

موضوعات في المعالجة الدوائية

The therapeutic situation الوضع العلاجي

تُعَدُّ السموم Poisons في جرعاتها الصغيرة أفضل الأدوية؛ كما تكون الأدوية المفيدة سامة في جرعاتها الكبيرة جداً (William Withering، مكتشف الديجيتال، 1789).

يزيد استعمال الأدوية¹ من سعادة البشر بإزالتها أو كبحها (تثبيطها) suppression للأمراض وأعراضها symptoms وتحسينها لجودة الحياة بطرق أخرى، وتُعَدُّ أمراً جدياً لا يكتنف أموراً تقنية فحسب بل يكتنف قضايا نفسية واجتماعية أيضاً.

إن المنافع الرئيسية، والإجمالية من الأدوية الحديثة هي تحسين جودة الحياة (التي تقاس بصعوبة)، والتي تتجاوز ذلك إلى كمية الحياة (التي تقاس بسهولة)².

¹ عرّفت المجموعة العلمية لمنظمة الصحة العالمية الدواء بأنه أي مادة أو مُنْتَج يستخدم بقصد تعديل أجهزة فيزيولوجية أو حالات مرضية أو استقصائها بغية منفعة متناول الدواء؛ وحسب تقرير منظمة الصحة العالمية WHO 1966 Technical Report Serie no.341:7 يكون التعريف الأقل دقة للدواء بأنه "المادة التي تبدل النظام البيولوجي بتأثيرها معه". والدواء drug هو مادة كيميائية مفردة تُشكّل المكوّن الفعّال من الدواء Medicine (مادة أو مزيج من مواد مستخدمة لاسترداد restoring الصحة أو حفظها Preserving) فقد يحتوي الدواء medicine مواد أخرى عديدة لإتيانه بشكله الثابت للمريض وبما يلائمه. ويستخدم هذان المصطلحان كثيراً أو قليلاً على نحو متبادل في هذا الكتاب. إن استعمال كلمة "دواء drug" الذي يشير فقط إلى المادة المؤذية harmful، أو الخطيرة dangerous أو الإدمانية هو إساءة استعمال abuse addictive كلمة محترمة ومفيدة.

² ضع بالحسبان، على سبيل المثال، العدد الإجمالي في العالم ممن يفرّج عن

الملخص

تكتنف المعالجة الدوائية أموراً أبعد من المظاهر الفارماكولوجية العلمية والحازمة في الأدوية. وتتضمن أموراً كثيرة تتعلق بوصفي الأدوية أنفسهم وبالمرضى

• الوضع العلاجي

– المرض العلاجي المنشأ Iatrogenic Disease

– المنافع والاختطارات Benefits and risks

– الرؤية العمومية حول الأدوية والوصافين

– الانتقادات حول الأدوية الحديثة

– الإصابة المُحدثة بالدواء Drug-induced injury

– الطب المتمم Complementary medicine

• وصف الدواء واستهلاكه واقتصادياته

– أسباب أخذ القصة الدوائية Drug history

– احتواء التكلفة Cost- containment

– تكرار الوصفات Repeat prescriptions

– التحذيرات والموافقات المُستتيرة Warning and consent

– المخاطر القانونية على الوصافين

– كتيبات الوصفات والدلائل الإرشادية والأدوية الأساسية

• الامتثال أو المطاوعة – المريض والطبيب

• الأدوية الغفل Placebo medicines

• اقتصاديات الدواء Pharmacoeconomics

• المُداواة الذاتية self-medication

الملحق 1: قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية

الملحق 2: الوصفة Prescription.

ولذا نبدأ هذا الكتاب بسلسلة من المقالات essays حول موضوعات نعتقد بأهميتها.

تعدّ الأدوية Medicines جزءاً من مسيرة حياتنا منذ الولادة حيث ندخل هذا العالم بمساعدة الأدوية drugs، وحتّى الموت إذ تساعدنا هذه الأدوية أو تساعد معظمنا على الرحيل بالحد الأدنى من الضائقة distress وربما مع بقيّة من الكرامة dignity. وننظّم الأدوية خصوصيّتنا fertility بين هذين الحدثين. ونحن نتجّه نحو تبني مثل هذه الاستعمالات السليمة للأدوية.

ولكن في أثناء الفترات الباقية، تعاني العائلة المتوسطة من المرض يوماً من كل أربعة أيام، وكذلك يعاني الرجل من الطبقة "الفقرية - المتوسطة" ما يقارب مرضاً واحداً مهدداً للحياة ما بين العشرين والأربعين عاماً من العمر، من 20 مرضاً مسبباً للعجز disabling (على نحو متقطع)، ومن 200 مرض غير مسبب للعجز ومن 1000 نوبة أو نائبة مصحوبة بأعراض symptomatic episodes إذ يمكن توقّع أن يصاب الشخص المتوسط في الولايات المتحدة الأمريكية بحوالي 12 عاماً من سوء الصحّة على مدى متوسط عمره³. وتقوم الأدوية بدور رئيسي في هذه الحالات. ففي أي لحظة يتناول 40 - 50% من البالغين [المملكة المتحدة UK] دواءً موصوفاً⁴.

ينبغي أن يراعي الأطباء قبل المعالجة الدوائية لأي مريض الأمور الثمانية التالية.

1. ما إذا كان ينبغي عليهم التداخل مع المريض بالمطلق، وإن

معاناتهم أو تجري وقتهم من آلام العمليات يومياً بواسطة المُنَبِّحات anesthetics (الموضعية local والعامة general) وبواسطة المسكنات analgesics من دون أن تنسى أن طبيب الأسنان dentistry لم يعد ينشر الرعب بفضل هذه الأدوية. حتّى لدى الأشخاص الأكثر رزانة كما كان سائداً في القرون الماضية.

³ وردت في: Anderson JAD (ed) 1979, Self medication. MTP Press, Lancaster, USA Public Health Service 1995

⁴ George CF 1994 Prescribers Journal 34:7 يبيّن لنا الضرر الحاصل في كل لحظة أنه ضرر صاعق من الناحية الإحصائية، مما يشجع الفعاليات الصناعية الصيدلانية الدولية المتنافسة ويحفّز كثيراً، إذ تعدّ أسواق الأدوية ضخمة وجبارة.

كان كذلك.

2. ما هو التبدّل الذي يأملون إنجازه في حالة المريض.
3. هل الدواء الذي يعتزمون استعماله هو الأقدر على إحداث هذا التبدّل.
4. كيف يعرفون متى يحدث ذلك التبدّل.
5. هل يستطيعون إعطاء الدواء بطريقة يصل فيها إلى التركيز الصحيح في المكان والزمان الصحيحين ولمدة صحيحة.
6. ما التأثيرات الأخرى التي قد يمتلكها الدواء وفيما إذا كانت مؤذية harmful.
7. كيف يقررون إيقاف إعطاء الدواء.
8. فيما إذا كانت أرجحية المنفعة وأهميتها تفوق أرجحية الضرر damage وأهميته، أي اعتبار المنفعة مقابل الاختطار risk، أو النجاعة efficacy بما يتعلق بالأمنية safety.

تكتف المعالجة الدوائية حرصاً شديداً أكثر من مجرد اسم الدواء مع اسم المرض، وتتطلب المعرفة، والمحاكمة، والمهارة، والحكمة، وفوق كل ذلك الإحساس بالمسؤولية.

يستطيع الكتاب توفير المعرفة، ويستطيع المساهمة في صياغة المحاكمة judgement، لكنه قلّما يمنح المهارة والحكمة، اللتين تُعدّان حصيلة لمجهود المعلمين أو الزملاء مثلاً، أو بالخبرة أو بالسليقة أو باكتساب هذه القدرات.

ومن الجليّ أنّ المرضى لا يعالجون في الفراغ وأنهم يستجيبون لتنويع من القوى الدقيقة المحيطة بهم إضافة لتأثير الدواء العلاجي النوعي⁵. فعندما يُعطى المريض دواءً ما، فإن استجاباته ستكون محصلة للعديد من العوامل.

- التأثير الديناميكي الدوائي Pharmacodynamics للدواء والتأثيرات interactions مع أدوية أخرى قد تُؤخّذ أيضاً من قبل المريض.
- الحرائك الدوائية Pharmacokinetics للدواء وتعديله في الجسم بسبب المؤثرات الوراثية genetic، أو الأمراض، أو بسبب أدوية أخرى.
- الحالة الفيزيولوجية للعضو الانتهائي end-organ، فيما لو

⁵ Sherman L J1959 American Journal of Psychiatry 116: 208

طلع فصلية (حمى الكلا hay-fever). لكن مثل هذه المنافع الدوائية ليست مبتذلة بالضرورة بالنسبة لتناولي الدواء، الذين يهتمهم أن يكونوا في أفضل حالاتهم في الأمور الهامة، سواء في العمل، أو اللهو pleasure أو الهوايات أو الرغبات، أي مع جودة الحياة.

وقد تكون تلك الجودة منقذة للحياة بالمعنى الحرفي للكلمة، كاستعمال الأدوية في عداوى infections حادة خطيرة (التهاب رئوي pneumonia، إثنان دموي septicemia) أو للوقاية من نشوء عَجَز أو تدهور للحياة بسبب الربو asthma الوخيم، أو بسبب الصرع epilepsy أو بسبب العمى blindness الناجم عن الزرق glaucoma.

يمكن أن تعمل الأدوية على نحو ضار

Drug can do harm

قد يكون هذا الضرر تافهاً نسبياً، مثل الخمار hangover الناتج عن دواء منوم hypnotic أو الصداع headache العابر بسبب استعمال ثلاثي نترات الغليسيريل glyceryl trinitrate لمعالجة الذبحة angina.

وقد يكون الضرر مُخَرِّباً - للحياة life-destroying، مثل الموت المفاجئ والناذر إثر حقن البنسيلين، الذي ينظر إليه حقاً كأحد المضادات الحيوية antibiotics المأمونة جداً. أو تخريب جودة الحياة عندما يلزم أحياناً استعمال أدوية فعالة في التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis (ستيرويدات قشر كُطْرِيَّة adrenocorticosteroids، بنسيلامين penicillamine، وفي داء باركنسون Parkinson's (ليفودوبا levodopa).

ثمَّة اختطارات بسبب تناول الأدوية مثلما توجد اختطارات بسبب التغذية ووسائل النقل transport. وثمة اختطارات من عدم تناول الأدوية عند حاجتها، كما توجد اختطارات بسبب عدم تناول الغذاء أو عدم استعمال وسيلة النقل عند الحاجة إليها.

لا تستند النجاعة Efficacy والمأمونية safety على مجرد البيئة الجزئية للدواء. لذا ينبغي للأطباء اختيار ما يستخدمونه من الأدوية وتطبيقه على نحو سليم، ليس بما يتعلق بخواصها فحسب، بل بحسب المرضى وأمراضهم أيضاً. ومن ثم يجب

كانت فعاليته زائدة على سبيل المثال، أو دون الحالة الطبيعية.

• فعل الدواء، الذي يتضمن طريق الإعطاء ووجود الطبيب أو غيابه.

• مزاج الطبيب، وشخصيته، ومواقفه attitudes وقناعاته beliefs.

• مزاج المريض، وشخصيته، ومواقفه وقناعاته.

• ما قاله الطبيب للمريض.

• خبرة المريض السابقة مع الأطباء.

• تقييم المريض لما يتناوله من أدوية وما يتوقع حدوثه كنتيجة.

• البيئة الاجتماعية سواء أكانت داعمة أم مُحِيطَةً.

وتتفاوت الأهمية النسبية لهذه العوامل وفقاً للظروف.

فالمريض غير الواعي المصاب بالتهاب سحايا بالمكورات السحائية meningococcal meningitis يفتقد للعلاقة الشخصية مع الطبيب، بينما يمكن التأثير على المرضى اليقظين المصابين بالأرق والقلق anxiety بسبب عجزهم عن القيام بأعباء مسؤولياتهم العائلية بوساطة الطبيب عبر تأثره مع شخصياتهم الذاتية بمقدار يعادل ما يوصفه لهم من مميزات القلق anxiolytics؛ وهذا ينطبق على كابتات الشهية appetite suppressants لدى المرضى الذين أدمنوا الطعام food addicts.

قد يلجأ الطبيب للاستعمال الواعي لجميع هذه العوامل - المدرجة آنفاً - في الممارسة العلاجية. ولكن يبقى ذلك غير كافٍ لتحسُّن المرضى، ولابد من معرفة لماذا لا يتحسنون. لأنه ينبغي إعطاء الأدوية القوية فقط عند وجود حاجة لتأثيراتها الديناميكية فعلاً؛ لقد حدثت العديد من التفاعلات الضائرة بسبب أدوية لم تكن لها حاجة بالواقع، والتي تتضمن بعض التفاعلات الضائرة الوخيمة severe، بما يكفي للتسبب بالإدخال إلى المستشفى.

يمكن أن تعمل الأدوية على نحو جيد Drug can do good

قد تبدو هذه الجودة مبتذلة طبيياً في كثير من الأحيان، كاستعمالها لتحجُب ليلة مؤرقة في فندق صاحب بالضجيج أو لتحجُب الارتباك الاجتماعي من غثيث أنف غزير سببه أرجية

المرض المُحدث بواسطة - الطبيب (العلاجي المنشأ)

PHYSICAL - INDUCED (IATROGENIC) DISEASE

إن أكثر الأفعال حزيناً في المداواة هي إصابة المريض بالعجز القليل أو المعاناة من الاضطراب المقيد للذات، فضلاً عن القتل الفعلي للمريض. ولا تندر مثل هذه الأمراض العلاجية المنشأ⁶ iatrogenic، التي تحدثها المعالجة المضللة.

يُسبب الأطباء المتطرفو المراج ضرراً أقل بعدم العلاج مقارنة مع الأطباء المغمورين بالتفاؤل المفرطين عمداً في إعطاء الأدوية للمرضى. فلا تُعطى الدواء إذا كنت في شك من إعطائه، أو عند عدم إعطائه لشخص سيتحسن حالاً بدونه.

شعر اختصاصي علم الأدوية Sollmann في عام 1917 أن عليه كتابة ما يلي:

يتضمن علم الأدوية بعض المفاهيم العريضة والعبارة الهامة، وبعض الاستنتاجات المفصلة، ذات الأهمية العظيمة والعملية التي ينبغي لكل طالب طب ولكل ممارس أن يألّفها على نحو مطلق. ويتضمن هذا العلم أيضاً كمية ضخمة من التفاصيل الدقيقة، التي تؤلف عبئاً ثقيلاً جداً على الذاكرة البشرية، ولكن لا يمكن إهمالها بطريقة آمنة⁷.

يجب أن لا يكون هدف الطبيب إعطاء المريض الدواء الذي يعمل جيداً فحسب، بل إعطاء الدواء الذي يعمل جيداً ويكون نفعه أكثر من ضرره.

BENEFITS AND RISKS المنافع والاختطارات

تظهر منافع الأدوية للطبيب وللمريض. ويعتقد أنها أيضاً،

⁶ يعني علاجي المنشأ "بسبب الطبيب"، أي أن المرض ناتج عقب نصيحة طبيب أو تدخل منه intervention (من الإغريقية الطبيب iatros).

⁷ Sollmann TA1917 Manual of pharmacology. Saunders, Philadelphia.

يمكن السيطرة على الانفجار المعلوماتي في العقود الحديثة بدرجة أكبر بحيث يستطيع الوصفون إدخال الحقائق حول مرضاهم (مثل، العمر، الجنس، الوزن، والتشخيصات الرئيسية والثانوية) من خلال مطراف سطح مكتب الحاسوب desktop computer terminal واستقبال الاقتراحات التي يجب مراعاتها حول الأدوية، مع الجرعات المقترحة والاحتياطات precautions.

استعمال الأدوية Use of drugs/medicines

تستعمل الأدوية في ثلاث طرق رئيسية:

- بغية شفاء المريض: على نحو أولي أو ثانوي (مساعد)
- بغية كبت المرض
- بغية تجنب المرض (الوقاية): على نحو أولي أو ثانوي (مساعد)

ينطبق الشفاء Cure على المعالجة الأولية (مثال، العدوى الجرثومية والطفيلية) ويُسحب الدواء عندما يُزال المرض؛ أو ينطبق على المعالجة المساعدة (كما في المُنحّات "المخدرات" وكذلك استعمال الإرغومتريين ergometrine والأوكسيتوسين oxytocin في التوليد abstersics).

يستعمل كبت الأعراض Suppression في الأمراض على نحو مستمر أو متقطع للحفاظ على الصحة دون إحراز الشفاء (كما في فرط الضغط hypertension، والسكري diabetes mellitus، والصرع، والربو)، أو للسيطرة على الأعراض symptoms (كألم والسعال) بانتظار الشفاء من المرض المُسبّب لهذه الأعراض.

الوقاية Prevention (prophylaxis). لا يكون لدى الشخص في الوقاية الأولية حالة مرضية وإنما يُوقى من الإصابة بها. يُعدّ قرار حملات التلقيح vaccinations ومنع الحمل contraception لعلاج الأصحاء في الملاريا قراراً سهلاً بصورة عامة.

بينما يوجد المرض لدى المريض في الوقاية الثانوية ويكون الغرض إنقاص عوامل الاختطار risk factors وإيقاف تقدّم سير المرض (مثلاً، الأسبرين والأدوية الخافضة للضغط lipid-lowering drug في تصلب العصيدى atherosclerosis وما بعد احتشاء عضلة القلب post-myocardial infarction). وأما في سرطان الثدي breast cancer، فإن استعمال التاموكسيفين tamoxifen، الذي يُسبّب نفسه السرطان البطاني الرحي endometrial cancer (القابل للكشف والعلاج) على نحو نادر، يُظهر قضايا علمية واجتماعية

واضحة حتى للأشخاص الأصحاء غير الحاملين الذين وجدوا أنفسهم مرعوبين بسبب بعض مظاهر التكنولوجيا الحيوية.

يُنْتَقَدُ الطب التقني الحديث منذ زمن، بسبب إتباع التقليد المعروف منذ قرون، وهو انتظار حدوث المرض ومن ثم محاولة شفائه بدلاً من السعي للوقاية من حدوثه في المقام الأول.

وعلى الرغم من إمكانية الوقاية من أمراض كثيرة جزئياً أو كلياً بوسائل اقتصادية واجتماعية وسلوكية، فقلماً يتم تبني ذلك، إذ إنها وسائل بطيئة في إنجاز التأثير. وفي الوقت نفسه يستمر الناس بالإصابة بالمرض والحاجة إلى المعالجة واستحقاقها.

وغدت جميعنا في نهاية المطاف بسبب شيء ما في جميع الحالات، وحتى بالممارسة المفرطة لجميع النصائح حول أسلوب العيش بالحياة الصحية، ويبدو من المستبعد أن نتجاهل أرحمة أن يكون طَرَزُ mode الموت بالنسبة لمعظمنا حالياً من الألم، والقلق، والسعال، والإسهال والشلل (والقائمة لا حُد لها). وتوفّر الأدوية عزاءً مسبقاً لا يمكن قياسه في هذه الأوضاع، وعند وجود الحاجة للأدوية الأفضل؛ ينبغي تشجيع مثل هذه الأدوية وتطويرها.

يعرف الأطباء المرض ويشعرون بالامتنان للأدوية، تماماً مثل معظم المتفانين إخلاصاً للمثل العليا، ومثلما يشعر اختصاصيو البيئة الذين يمتنون لسيارة الإسعاف التي تنقلهم إلى المستشفى عندما يُصدمون بسيارة عابرة.

تُناقش منافع الأدوية في الأمراض إفرادياً من خلال هذا الكتاب ولن نتوسع كثيراً هنا. ولكن يفضل هنا القيام بمناقشة عامة لاختطار الحوادث الضائرة adverse events.

الاختطارات التي لا يمكن تجنبها Unavoidable risks

الدواء الخالي من الاختطار هو الدواء المتوافق مع ما يلي:

- عَرَفَ الطبيب الفعل المطلوب تماماً فاستخدم الدواء بطريقة سليمة.
- فَعَلَ الدواء المطلوب تماماً ولا شيء آخر، إما بالانتقائية البيولوجية الصحية لهذا الدواء أو بإيثاره المستهدف انتقائياً

Selective targeted delivery.

- أمكن وبسهولة إعطاء المقدار الصحيح تماماً للفعل المطلوب من الدواء الذي هو ليس بالقليل جداً ولا بالكثير جداً.

يمكن تنفيذ هذه المعايير تماماً، في عدوى المكورات العقدية Streptococci الحساسة للبسيلين لدى مرضى لا تجعلهم بنيتهم الجينية مستعدين لتفاعل أرجي allergic تجاه البسيلين.

ويمكن تنفيذ هذه المعايير جزئياً لدى المصابين بالسكري المعتمد على الأنسولين insulin deficient diabetes. لكن التحوير modulation الطبيعي لإفراز الأنسولين استجابة للحاجة (التغذية، التمرين) لا يشتغل operate مع الأنسولين الحقن، ولا تستطيع التكنولوجيا المعقدة حتى الآن أن تحاكي mimic الاستجابات الفيزيولوجية الطبيعية تماماً. ولا تزال المعايير بعيدة عن الواقعية في بعض الحالات مثل بعض السرطانات والفُصام schizophrenia.

إن أسباب عدم تلبية معايير الدواء الخالي من الاختطار هي كما يلي:

- قد تكون الأدوية ذات انتقائية غير كافية. كلما يرتفع التركيز، سوف يبدأ الدواء ذو الانتقائية العالية بتركيبه المنخفضة بالتأثير على مقرات مستهدفة target sites أخرى (مُسْتَقْبَلَات receptors، إنزيمات) مع ارتفاع ذلك التركيز؛ تكون العمليات الجارية في المرض (سرطان) متقاربة جداً مع الآليات الخلوية الطبيعية بحيث يستحيل قتل الخلية السرطانية انتقائياً على نحو تام دون التأثير على الخلايا الطبيعية.
- قد تكون الأدوية ذات انتقائية عالية، لكن الآلية المتأثرة لها وظائف منتشرة ولا يمكن أن يكون التدخل معها محدداً في مقر واحد فقط مثل الأتينولول atenolol والأسبرين.
- يمكن أن يؤدي التعديل الطويل الأمد للآليات الخلوية إلى تبدل دائم في البنية structure والوظيفة function مثل السرطنة carcinogenicity.
- يمكن أن تؤدي المعرفة غير الكافية بآليات المرض (بعض اضطرابات نُظُم القلب cardiac arrhythmias) وكذلك المعرفة القاصرة بفعل الدواء إلى تدخلات تجعل مباشرة العلاج مع أفضل النوايا مؤذية.

والملونات (colouring)، وتلوث الهواء وبعض النشاطات الإشعاعية البيئية، التي يمدتها الإنسان. ولكن ثمة اختطارات مفروضة من الطبيعة أيضاً، مثل سرطان الجلد بسبب الإشعاعات فوق البنفسجية في المناطق المشمسة، أو بسبب بعض النشاط الإشعاعي.

تبدو الحقيقة الواضحة بأنه ينبغي تجنب الاختطارات غير الضرورية، ولكن لا يوجد اتفاق على الاختطارات غير الضرورية حقاً، وعند النظر لهذا الموضوع عن قرب، فمن المؤسف أن نجد العديد من الناس يتعرضون على نحو اعتيادي للاختطارات في حياتهم اليومية والترفيهية، حيث تُفتقد الكلمات التي تصفها كضرورة.

وثمة بعض احتمالات الخطر المعروفة في الممارسة، التي يجري تجاهلها بدلاً من إصلاحها بتصريف حذر. وتعدّ هذه الاختطارات قابلة للإهمال، بمعنى أنها لا تؤثر على السلوك، أي إنها تُهمل⁸.

الاختطارات لها عنصران
• أرجحية الحدث الضائر أو احتماليته.
• وخامة ذلك الحدث.

وَيُتَوَقَّعُ عسراً ومنذ القدم أنه عندما تكون احتمالات الخطر في الحالات الطبية أقل من 1 لكل 100 000 نسمة ينظر إلى الإجراءات بأنها مأمونة safe. وعندما تحدث كارثة في مثل هذه الحالات، فمن الصعوبة بمكان أن يقبل الأفراد بأنهم قبلوا برؤية مثل هذا الاحتطار؛ يتناهم شعور مثل "ينبغي ألا يكون هذا قد حدث لي" وقد يسعون في ضائقتهم distress هذه إلى إلقاء اللوم على الآخرين، ولو بغياب الخطأ أو الإهمال، وإنما سوء حظ فحسب (انظر التحذيرات Warning).

تُقَارَبُ منافع المواد الكيميائية المستخدمة في تلوين الغذاء حداً يمكن إهماله، وعلى الرغم من أن بعضها معروف كسبب للأرجية allergy عند الإنسان. ولكن مجتمعتنا تسمح

⁸ يستعمل المصطلح اختطار أصغرى minimal risk في كثير من الأحيان ليعني أن الاختطار معادل تقريباً لما يجري في حياتنا اليومية الاعتيادية؛ يتضمن هذا الاختطار السفر في وسائل النقل العمومية، ولكن ليس بركوب الدراجة البخارية ذات المحللين في طريق معدة للنقل السريع.

- يمكن حدوث استجابات غير متوقعة عند المرضى تجاه الأدوية بسبب التفاضلية الجينية genetically hetero- geneous إلى درجة كبيرة لديهم.
- كثيراً ما يكون إسكاف تقدير الجرعات Dosage زكلاً لا يمكن تجنبه كما في الاكتئاب depression.
- الإهمال واللامبالاة في وصف الدواء.

إنقاص الاختطار الدوائي Reduction of drug risk

يمكن تحقيق ذلك كما يلي:

- المعرفة الأفضل بالمرض (البحوث)؛ يأتي مقدار 40% من التطورات الطبية المفيدة من البحوث الأساسية، التي لم تكن موجودة في المخرجات العملية.
- مفر التأثير النوعي للدواء: بوساطة التداول الجزيئي molecular manipulation.
- مفر الإبقاء delivery النوعي للدواء: استهداف الدواء drug targeting.
- بالتطبيق الموضعي (local) topical.
- باستعمال حَمَلَة مستهدفين ومختارين target selective carriers.
- الوصف الدوائي المستتر والحريص والمسؤول.

فئتان عريضتان من احتمالات الخطر

Two broad categories of risk

الأولى هي التي نقبلها باختيار متان، حتى لو لم نعرف مقدارها تماماً، أو نعرف ذلك ولكن تمنى لو كانت أصغر، ولا سيما عندما يكون التحكم بأرجية الضرر كافياً ومع ذلك فقد تكون العقابيل وخيمة، ولا نستطيع حتى الاعتقاد بهذا الأمر. وتتضمن مثل هذه الاختطارات وسائل النقل والرياضة، حيث يخضع كلاهما حتماً لقوانين القوى الفيزيائية مثل الجاذبية والعزم momentum، والجراحة لتقويم الاضطرابات disorders التي تكون إما مُتَحَمِّلة أو معالجة بطرق أخرى مثل الفتق hernia، وبعض الجراحات التجميلية.

أما الثانية فهي تلك الاختطارات المفروضة علينا، ولدنا إحساس بعدم إمكانية تبديلها كثيراً بعمل فردي ومنها اختطارات المضافات الغذائية (مثل الحوافظ preservatives

باستعمالها حتى الآن.

بحيث تكون ضرورة الاهتمام به ثانوية، ولكن كثيراً ما يكون الاختطار جوهرياً فيجب على الطبيب أن يزن أرجحية ما يكسبه المريض مقابل أرجحية ما يفقده. وعادةً ما تكون المعطيات غير كافية للوصول إلى قرار حكيم، لكن يجب اتخاذ القرار، وهذه إحدى أعظم الصعوبات في الممارسة السريرية. ولا يُقدَّر أثر ذلك على أوضاع الأطباء عادةً من قِبَل من لا يكونون في هذا الموقف أبداً. تقع حماية المرضى على عاتق الأطباء العارفين بالدواء والمرضى، ولديهم الخبرة هما، مضافاً لها المعرفة حول المريض.

يستمر استعمال الأدوية القادرة على القتل أو إحداث عجز في جرعات ضمن المجال العلاجي عندما يقتضي الأمر الموازنة الإجمالية ما بين المنفعة والاختطار. وقد يصعب جداً على المريض الذي يعاني من تفاعل ضائر وخيم ونادر تفهم هذا الحكم وتقبله (انظر لاحقاً).

نحتاج بالنهاية في بعض الأمراض المزمنة إلى أدوية كابطة suppressive قد لا تكون نافعة للمريض في مراحل مرضه الباكرة. فعلى سبيل المثال، قد يجعل المرض ضحايا الباركنسونية الباكرة أو فرط ضغط الدم غير متلائمين inconvenienced بعض الشيء أو ضمن المخاطر hazarded، ومازال الاستعمال المبتسر للأدوية حتى الآن يمتلك القيمة نفسها من حيث التأثيرات الجانبية بحيث يفضل المرضى حالة عدم المعالجة؛ ويعتمد ما يتحمّله المرضى، على شخصيتهم، وموقفهم تجاه مرضهم، ومهنتهم، وطَرَز mode حياتهم وشكل العلاقة مع طبيهم (انظر الامتثال والمطاوعة Compliance).

الرؤية العمومية للأدوية والوصّافين

PUBLIC VIEW OF DRUGS AND PRESCRIBERS

تتركّب الرؤية العمومية المعاصرة تجاه الأدوية الحديثة التي تروج لها وسائل الإعلام mass media ببراعة، من توقُّع مُبْهَم للمعجزة الشفائية، لهذه الأدوية، فعندما يجري أي شيء على نحو خاطئ يتمّ التشفّي بالإساءة للآخرين. ولا يُعقَل أيضاً أن نتوقّع أن يثق جميع الجماهير بالمهن الطبية (بالتعاون مع الصناعة الصيدلانية) إلى المدى الذي يترك جميع الأمور الدوائية

تُمة اتفاق عام على أن الأدوية الموصوفة لأجل المرض هي نفسها السبب في (التفاعلات الضائرة adverse reactions)، والموت، وحدوث عجزٍ دائمٍ، وعِلَلٌ قابلة للشفاء recoverable وإزعاج ضئيل، بدرجة هامة إحصائياً، ولقد عُرِيت مثلاً في إحدى الدراسات (الولايات المتحدة الأمريكية USA) 3% من زيارات جناح الإسعاف إلى تفاعلات دوائية ضائرة.

ثلاث درجات رئيسية من الاختطار

Three major grades of risk

وهي غير المقبولة، والمقبولة، والمهملة وقد تكون القرارات عند وجود مرض مهدّد للحياة life-threatening على الرغم من أن المعلومات الكافية عن المرض والدواء، قرارات مؤلمة، وتُمثّل مُشكلات واضحة نسبياً. ولكن لا يمكن تحمّل حدوث الاختطار عندما يكون اختطار المرض بعيداً، مثلاً، فرط الضغط الخفيف mild hypertension، أو عندما تستعمل الأدوية لمجرد زيادة الشعور بالارتياح comfort أو لتثبيط الأعراض، وكذلك عند استعمال الدواء لمجرد الملائمة convenience أكثر من الحاجة need، حيث تكون مسائل تقبّل الاختطار أقل وضوحاً.

ما ينبغي مراعاة الاختطارات من دون الرجوع إلى المنافع وما ينبغي كذلك مراعاة المنافع من دون الرجوع إلى الاختطارات.

تُعَدّ الاختطارات من بين حقائق الحياة. ونحن نتقبل الاختطار في أي شيء نفعله أو نحجم عن فعله. تكون بعض الاختطارات واضحة، وبعضها غير متوقَّع ونكُتّم بعضها الآخر عن أنفسنا. ولكننا نقبل باحتمالات الخطر عموماً، سواء أقبلنا بذلك أم لم نقبل وبوعي متّأم من دون وعي⁹.

يؤخذ الاختطار بالحسبان متى أعطي الدواء

Whenever a drug is given a risk is taken

يُعدّ الاختطار من صنع خواص الدواء، ومن صنع الوصّاف prescriber والمريض والبيئة؛ غالباً ما يكون صغيراً

⁹ Pochin E E1976 British Medical Bulletin, 31: 184

لهذه المهنة.

ومطوري الصناعة الدوائية، والسياسيين وغيرهم من "أصحاب الرأي" في المجتمع، والمرضى (العموم).
• تقييد الترويج للصناعة الصيدلانية الذي يتضمن المراقبة الذاتية من قبل الصناعة والأطباء معاً على شكل علاقة وثيقة ضرورية بينهما، والتي يميل الجمهور العام للنظر إليها كمؤامرة، ولاسيما عندما تصل الهبات والمكافآت الممنوحة للأطباء إلى الأخبار.

وعندما لا يكون تقييد هذين الطرفين وشيكاً أو أنه غير كائن البتة فيجب توقع أن يمارس السياسيون المزيد من السيطرة عليهما استجابة لمطالب الجمهور. وينبغي على الأطباء أن يصفوا الدواء على نحو أفضل إذا ما أرادوا عدم تقييد وصفهم للدواء.

أخطاء المداواة Medication errors

يُعتقد بأن الأخطاء الطبية تقتل سنوياً حوالي 98000 - 44000 أمريكياً (أي يفوق ما يموت بسبب حوادث الدراجات البخارية) وتصيب 1000000¹¹. تُظهر البينة من الولايات المتحدة الأمريكية وأستراليا أن سبب إصابة ما يقارب نصف المرضى الداخليين هو سوء التدبير العلاجي mismanagement الناتج عن الجراحة، أما الحوادث العلاجية (المؤسفة) therapeutic mishaps وأخطاء التشخيص فهي الأشيع بعد ذلك. أما في إحدى المسوحات عن الأحداث الدوائية الضائرة، فكان 1% منها قاتلاً، و12% مهدداً للحياة، و30% خطيراً و57% هاماً¹². وكان يمكن التوقي من حوالي نصف الأحداث المهددة للحياة والخطيرة. وتبين أن أخطاء الوصف الدوائي كانت مسؤولة عن نصف هذه الأحداث الضائرة، وإعطاء الأدوية عن ريعها. ولا يمكن تجنب نسبة الهفوات العسي أدت إلى المقاضاة، حيث كان حوالي 20 - 25% من

يرغب الجمهور العام بالمنافع من دون مخاطر ومن دون أن يبذل أساليبه غير الصحية في الحياة؛ وهو وضع غير رشيد البتة. ولكن من السهل تفهم شعور الشخص الذي يدخل المادة الكيميائية في جسمه بقصد التفريغ عن معاناته، وأن نفهم شعوره بالغضب العميق عند نشوء الضرر كنتيجة، سواء ألقع نفسه بذلك أم لا.

وتتزايد التوقعات منذ زمن، ونحن الآن في بداية القرن الواحد والعشرين الذي يتحلى بإنجاز التكنولوجيا في كل ما يحيط بنا، وتتزايد على ما يبدو التوقع الساذج بأن تكون السعادة جزءاً من هذه المضمومة التكنولوجية، على نحو غير معقول.

يدرك المرضى وجود اختيار قابل للتبرير، حول معايير الوصفة الطبية، ويقع الأطباء بمواجهة هذا الأمر؛ إضافة إلى تبرير الانتقاد تجاه الممارسات الترويجية للصناعة الصيدلانية الدولية، الهجومية والمغامرة، والغنية بالمكاسب.

ثمة جوانب واضحة يكون بعض الفعل الدوائي ممكناً فيها:
• تحسين وصف الدواء بوساطة الأطباء، الذي يتضمن التواصل الأفضل مع المرضى، أي يجب على الأطباء أن يتعلموا ويشعروا أن إدخال الكيماويات الغريبة في أجسام مرضاهم هو شأن خطير، ويبدو أن معظم الأطباء لا يشعرون بذلك في الوقت الحاضر¹⁰.

• إدخال مخططات التعويض بدون خطأ من أجل الإصابة الدوائية الخطيرة (تمتلك بعض الدول هذه المخططات مسبقاً).

• المناقشة العمومية المستتيرة للقضايا بين المهنة الطبية،

¹¹ Kohn L, Corrigan J, Donaldson M (eds) for the Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine 2000 To err is human: building a safer health system. Washington: National Academy Press

¹² Bates DW et al: 1995 incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Journal of the American Medical Association 274:29 - 34

الضائرة والأحداث الدوائية الضائرة الكامنة.

¹⁰ إن الأطباء الذين يسعون إلى تهيئة أنفسهم بسبب أخطائهم الخطيرة في وصف الدواء، وحسب الممينة من خلال التذرع بالصعوبات الآتية من سيل المعلومات هذه الأيام، يلغون اللوم على ضغوط عملهم وسوف يفقدون التعاطف، حتى يقال لهم "إذا لم تستطعوا تحمل الحرّ فاعرجوا من المطبخ" (قول مأثور منسوب إلى رئيس الولايات المتحدة Harry S. Truman في الأعوام 1948 - 1952، إذ خصّ به قائد جيش الولايات المتحدة الأمريكية US Army General Harry Vaughn). يقف الصيادلة والمرضات مستعدين طوعاً للتفريغ عن الأطباء من عبء وصف الأدوية.

الشكاوى في المملكة المتحدة UK التي قبلت من هيئات الدفاع الطبي موجهة ضد ممارسين عامين بسبب الأخطاء العلاجية.

الانتقادات حول الأدوية الحديثة

CRITICISMS OF MODERN DRUGS

جذب النقاد المتطرفون انتباه الجمهور إلى وجهة نظرهم بأنّ المعالجة بالأدوية الحديثة تضرّ أكثر مما تفيد؛ سلّم نقاد آخرون ببعض المنافع لهذه الأدوية الحديثة لكنهم اعتبروا ذلك هامشياً من الناحية الطبية. تستند هذه الآراء على حقيقة لا شك فيها، هي أن النزعات المُحبّبة في كثير من الأمراض تفوّقت على النزعة إلى إدخال أدوية جديدة، وكان السبب في ذلك التبدّلات الاقتصادية والبيئية، والإصحاح sanitation والتغذية والإسكان. وتستند أيضاً على المطالبة بأن الأدوية لم تُبدّل من مأمول الحياة أو معدل الوفيات *mortality* (كما هو مقاس بواسطة الإحصاءات الوطنية لمعدل الوفيات) بل استطاعت الأدوية أن تسبب العلة illness (التفاعلات الضائرة).

عندما يُقاس شيء ما فيجب اختيار المعايير الصحيحة. فأشكال معدلات الوفيات الإجمالية قاصرة إلى حد كبير، وعادةً ما يكون قياس تأثيرات الأدوية ذات المنافع الكبيرة على جودة الحياة أكثر من كميتها قياساً بعيد الصلة عن هذه التأثيرات.

مثالان عن القياسات غير الملائمة يفيان بالغرض:

1. لا يمكن الجدل بأنه كان للتبدلات البيئية تأثيرات نافعة للصحة في العديد من العدوى infections، أكبر مما هو لمضادات الميكروبات المدخلة من بعدها. ولكن لا يعني هذا أن التحسينات البيئية تكفي وحدها في الحرب ضد العدوى. عندما تُقارن العِلل illnesses ما قبل إعطاء مضادات الميكروبات وبعدها، فإن هذا لا يُقارن بذلك. فقد أُنجزت التبدلات البيئية نتائجها عندما كان معدّل الوفيات بسبب العدوى عالياً، ولم تكن مضادات الميكروبات موجودة؛ ولقد أُدخلت مضادات الميكروبات في ما بعد على خلفية معدل الوفيات المنخفض والتبدل البيئي؛ وتفصل

عقود بين هذين الجزئين من المقارنة، وقد تبدّل المشاهدون observers، والمعايير التشخيصية والمعطيات المسجلة في أثناء هذه الفترة الطويلة. فمن البين أن تعيين قيمة مضادات الميكروبات ليست ببساطة مسألة النظر إلى معدّلات الوفيات.

2. حوالي 1% من سكان المملكة المتحدة UK هم مصابون بالسكري diabetes mellitus وحوالي 1% من شهادات الوفاة سببها الداء السكري diabetes. وهذا غير مدهش لأن الجميع سيموتون. فالأنسولين ليس بشاف¹³ لهذا المرض المزمن، وثمة تصريح في كتاب طبي معياري للعام 1907 بأن الداء السكري ذي البدء اليفعي juvenile-onset diabetes مرض وخيم في جميع حالاته، وتعد حياة المصابين به قابلة للتأمين من قبل جميع شركات الضمان: "تبدو الحياة معلّقة بخيط عادةً ما يُقطع بحادث تافه جداً". تقبل شركات التأمين تأمين حياة اليافعين المصابين بالسكر بقسط مالي متواضع أو من دونه، وهو قسط التأمين للشخص الأكبر سناً بحوالي 5 - 10 سنوات. كان معدل البقاء لأكثر من 3 سنوات¹⁴ بعد التشخيص قليلاً جداً قبل أن تتاح المعالجة المعوضة للأنسولين insulin replacement therapy؛ وكان المرضى يموتون بسبب فقدان الأنسولين. ومن غير المبرر الجزم أن المعالجة عديمة الجدوى لمجرد التنويه إلى شهادات الوفاة التي لم تهبط (سواء أكان السبب رئيسياً أو مساهماً) إذ تبدّلت المعايير ذات الصلة بالسكري ذي البدء اليفعي من حيث العمر الذي يموت فيه المصابون وكذلك من حيث جودة الحياة ما بين التشخيص والموت، وقد يتبدّل هذان الأمران كثيراً.

¹³ يزيل العلاج الشافي المرض ويمكن سحبه عندما يتحقق الشفاء.

¹⁴ كتب الأستاذ العظيم Sir William Osler وهو أستاذ الطب في ينسلفانيا، McGill, Johns Hopkins and Oxford Universities، عام 1918 أي قبل ثلاث سنوات من اكتشاف الأنسولين: حتى لو أعطيت المعالجة الأفضل. "يواجه الأفيون Opium، مفردة اختبار المعاناة كعلاج قادر على الحد من تقدّم المرض".

DRUG - INDUCED INJURY

تثير مسؤولية الإصابة المحدثّة بالدواء مسائل هامة تؤثر على الممارسة الطبية وعلى تطوير الأدوية الجديدة التي نحتاج إليها، وتثير كذلك قضية قانونية واجتماعية ولقد تعود الناس في مصر على إبرام اتفاقية أكثر إنصافاً: إذ يقبل الطبيب بالمرضى في الأيام الثلاثة الأولى على مسؤولية المريض الشخصية وعندما تنقضي الأيام الثلاثة تقع المخاطر والمجازفات على عاتق الطبيب.

لكن الأطباء محظوظون: فالشمس تسطع على نجاحهم والأرض تخفي خطاياهم وفشلهم¹⁶.

المسؤولية القانونية عن الإهمال، والمسؤولية المحددة عن

عدم وجود العيب

Negligence and strict and no fault liability

توفر جميع الأجهزة القانونية المدنية تعويضاً يُدفع للمصاب نتيجة لاستعمال أي مُنتج مُعاب بسبب الإهمال (negligence (الخطأ fault: الفشل في ممارسة العناية المعقولة¹⁷). ولكن يتنامى الرأي بأن تعويض الإصابة الشخصية الخطيرة، يفوق المبالغ التي توفرها نُظم التأمين الاجتماعي العامة، وينبغي أن تكون أوتوماتيكية وغير معتمدة على الخطأ وبرهان الخطأ في المنتج، أي ينبغي وجود "مسؤولية قانونية بغض النظر عن الخطأ" أو "المسؤولية المحددة أو المسؤولية عن عدم وجود العيب"¹⁸. ويحتاج الضحايا بعد كل هذا إلى المساعدة

والتعويض بغض النظر عن سبب الإصابة سواء استحقَّ المنتج، أو الوصاف في حالة الأدوية اللوم أم لم يستحقه. إن السؤال لماذا ينبغي أن يعتمد الشخص الذي يعاني من إصابة بسبب حادث بيولوجي مرضي على مدفوعات التأمين الاجتماعي، في حين تستحق الإصابة الماثلة بفعل الدواء (في غياب الخطأ) تعويضاً إضافياً خاصاً، وهو سؤال لم يلق إجابة مقنعة سوى أن هذا ما يريده المجتمع.

تُراجع كثير من الدول الآن قوانينها حول المسؤولية القانونية عن الإصابة الشخصية الناجمة عن المنتجات الصناعية، وتُسن تشريعات حماية المستهلك التي تتضمن الأدوية، التي تُمثل صنف المنتج الذي كان عليه الضغط الأكبر للتعويض الموثوق في حالات الإصابة¹⁹.

وتتضمن القضايا الجوهرية لهذا الموضوع:

- القدرة على إحداث الضرر: المتأصلة في الأدوية مما يضعها معزل عن المنتجات الصناعية الأخرى؛ وعادة ما يحدث الضرر في غياب الخطأ أو العيب fault.
- المأمونية: أي درجة المأمونية التي يكون الشخص مُخوَّلاً لتوقعها، والآثار الضائرة التي ينبغي قبولها دون شكوى، وعادة ما يتوجب اعتبارها قضية رأي، وتباين مع المرض المُعالج، مثل السرطان أو الأرق insomnia.
- تسبب الضرر: أي البرهان على أن الدواء قد سبب إصابة حقيقية، وعادة ما يستحيل ذلك، ولا سيما مع تزايد وقوع المرض على نحو طبيعي.
- الإهمال المساهم في الضرر: يجب إنقاص التعويض للمدخنين والسكرانين، حيث توجد بيّنة بأن أدوية اللذة pleasure هذه تزيد مسؤولية الأدوية العلاجية عن التفاعلات الضائرة.
- مفهوم العيب، أي ما إذا كان في الدواء أم في الوصاف، هل

¹⁵ إن هذه المناقشة هي حول الأدوية المصنّعة جيداً والتي تلبس المعايير المناسبة، مثلاً، معايير النقاوة، والثبات، استناداً إلى الهيئات التنظيمية أو الدساتير الدوائية. يُحدّد معاملة العيب التصنيعي بطريقة لا تفرق عن الأخطاء التصنيعية للمنتجات الأخرى.

¹⁶ ميشيل 1533 - 92 كاتب مقالات فرنسي.

¹⁷ يجب على المدعي (الشخص الذي يعتقد أنه/أما أصيب) الساعي إلى الحصول على التعويض من المدافع (عن طريق قانون الإهمال) أن يبرهن على ثلاثة أشياء: 1. إدانة المدافع في واجب الرعاية تجاه المدعي. 2. فشل المدافع في ممارسة العناية المعقولة. 3. معاناة المدعي من إصابة فعلية بالنتيجة.

¹⁸ وُجد التمييز التالي في المناقشات حول المسؤولية القانونية للمنتج. المسؤولية المحددة: تُوفّر التعويض من المنتج/المُصنّع. والمسؤولية عن عدم وجود العيب: حيث يُوفّر التعويض من الصندوق المالي المركزي.

¹⁹ Royal Commission on Civil Liability and Compensation 1978 HMSO, London: Cmnd 7054. for Personal Injury 1978 HMSO, London: Cmnd 7054. المفوضية الملكية للمسؤولية القانونية المدنية والتعويض عن الإصابة الشخصية. مع أن هذه المفوضية تراعي التعويض عن الوفاة والإصابة الشخصية لأي شخص بسبب الصناعة، والتزوّد بالمنتجات واستعمالها، أي جميع البضائع طبيعية كانت أم مصنوعة، وتتضمن الأدوية وحتى الدم البشري والأعضاء البشرية، فإنها لم تذكر شيئاً عن التبغ والكحول.

الطب المتمم والطب الشعبي

COMPLEMENTARY AND TRADITIONAL MEDICINE

من المناسب هنا مناقشة استعمال الدواء في النظم الطبية المتممة، لأن ممارسي الطب المتمم²¹ والطب الشعبي ينتقدون بشدة الأدوية الحديثة، ويستخدمون الأدوية بما يتفق مع معتقداتهم الذاتية والخاصة.

إن ما أدى على نحو طبيعي إلى إنعاش الاهتمام بالبدائل المغرية والواعدة بالنجاعة والمأمونية الكاملة هو خيبة الأمل العمومية من عدم استطاعة الدواء العلمي ضمان السعادة وإزالة حالات العجز المرضية التنكسية نهائياً لدى أناس يعيشون عمراً طويلاً مع مثل هذه الحالات، إضافة إلى حقيقة أن الأدوية المستخدمة حديثاً يمكنها التسبب بالضرر الخطير. وتتراوح البدائل من إنعاش الطب الشعبي traditional إلى تبني التطبيب الاعبباطي الأحدث cults²².

²¹ يبدو أن مصطلح مُتَمِّم يجعله أقل طموحاً من الطب البديل alternative، وهذا مُفضَّل. أما التعريف الذي تبناه Cochrane Collaboration فهو: يُعد الطب المتمم والبديل ميداناً واسعاً من الموارد الشافية healing اللازمة لجميع النظم الصحية، والممارسات ونظرياتها ومعتقداتها اللازمة لها، غير تلك الداخلة في نظام صحي سائد سياسياً في مجتمع خاص أو حضارة تاريخية محددة. ويتضمن الطب المتمم والبديل جميع تلك الممارسات والأفكار المعرفة ذاتياً بواسطة مستخدميها على أنها واقية أو معالجة المرض أو معززة للصحة والكيونة الجيدة. ولا تُعدّ الحدود حادة دائماً أو ثابتة ضمن الطب المتمم والبديل أو ما بين ميدان الطب المتمم والبديل وميدان النظام الصحي السائد.

²² التطبيب الاعبباطي cult هو الممارسة التي تتبع مُسَلِّمة dogma، أو معتقداً أو مبدأ معتمداً على نظريات أو اعتقادات معلنة واستبعاد التجربة العلمية (تعريف الجمعية الطبية الأمريكية American Medical Association). لقد تبدّل الطب العلمي بما ينسجم مع البيئة المستحصل عليها بالإنجاز العلمي الذي يطبق الدقة الفكرية والتحقيقية enquiry ضمن الإمكانيات البشرية. بينما يختلف حال التطبيب الاعبباطي عن هذا، وتتميز مطالبه بغياب التقييم الفكري الصارم rigorous وعدم قابلية معتقداته للتبدّل. وتحضّ وفاة التطبيب الاعبباطي على السؤال، لماذا هذه الوفرة، فإذا كان لكل طبيب اعبباطي نجاعته المطلوبة وفق أسسه هو، فلن يُكتسَح الطب التقليدي conventional والاعبباطي بعيداً. يستخدم بعض الممارسين الطب التقليدي وعندما يفشلون يلتفتون إلى ممارسات التطبيب الاعبباطي. ولا يمكن الاستخفاف بمثل تلك الممارسات المتممة عندما تبث على

يمكن أن يقال حقيقة بأن المريض هو المصاب بالعيب، بحيث يتحمّل المسؤولية، فهذا الموضوع معقد جداً وهو مفهوم لافت للنظر عند تطبيقه في الطب.

لم يُنفذ حتى الآن المخطط الذي يلبي جميع الصعوبات الرئيسية، وهذا ليس بسبب قلة الأفكار الموجودة حتى الآن، بل لأن الموضوع صعب جداً.

مبادئ مخطط التعويض العملي للإصابة بسبب الأدوية

- الأدوية الجديدة غير المرخصة الخاضعة للتجارب السريرية على عدد صغير من الأشخاص (المتطوعين السليمين والمرضى): ينبغي على المطور developer أن يكون مسؤولاً محدداً عن جميع الآثار الضائرة.
- الأدوية الجديدة غير المرخصة الخاضعة لتجارب مكثفة على مرضى يتوقعون منفعة معقولة: ينبغي على المنتج أن يكون مسؤولاً محدداً عن أي أثر وخيم.
- الأدوية الجديدة بعد الترخيص بواسطة هيئة رسمية: يُشارك المجتمع الذي توفّر المنفعة من هذه الأدوية بالمسؤولية عن الإصابة الخطيرة.
- الأدوية المعيارية المستخدمة في المداواة اليومية:
 1. ينبغي وجود مخطط سليم، معمول به أو مصدق من الحكومة، ويملك سلطة قضائية لإقرار الحالات سريعاً وتنفيذ الأحكام القضائية. ويفضل أن تمتلك هذه الهيئة سلطة على تعويض نفسها من الآخرين - أي المصنّع، والمورد supplier، والوصاف أينما كان ذلك مناسباً. (يفضل أن يكون التمويل الأساسي من الضرائب على جميع مصنّعي المنتجات الطبية).
 - و يجب أن لا ينتظر الإيعاء بموجب الحكم القضائي، وإجراءات المحاكم الطويلة والمخاضات المغيظة والباهظة التكاليف.
 2. يُفضّل تعويض المرضى في حال:
 - كان التسبب مبرهنًا على "ميزان الاحتمال"²⁰.
 - إذا كانت الإصابة خطيرة.
 - إذا كان الحدث نادرًا ومنعزلًا بحيث لا يمكن أخذه بالحسبان أثناء اتخاذ قرار المعالجة.

²⁰ هذا معيار القانون المدني (المملكة المتحدة UK)، ويغزو إلى حد ما "الشكل المعقول"، الذي يعد معياراً للقانون الجنائي.

تنتمي الفرضية إلى العلم عندما نستطيع القول ما نوع الحدث المقبول كدحض لهذه الفرضية (ويكون هذا سهلاً في المداواة). فالافتراض (أو النظرية) الذي لا يتعارض مع أي حدث محتمل أو يمكن تصويره (بينة) يكون خارج العلم، وينطبق هذا عموماً على التطبيق الاعبباطي: حيث يُفسر كل شيء في مصطلحات نظرية التطبيق الاعبباطي؛ ولا يمكن تبرير إمكانية كون أسس التطبيق الاعبباطي خطأً لو جزئياً. يبدو هذا هو الحال مع التطبيق الاعبباطي، وتضم الفرويدية Freudianism، وبعض الأديان كونها خارج العلم (بعد Karl Popper). يعد الاستعداد لاتباع ما تؤدي إليه البينة ملمحاً مميزاً للطب العلمي التقليدي.

لا يعني الأسلوب العلمي معالجة المريض كمجرد ماكينة بيوكيميائية. فلا يعني إقصاء الأبعاد الروحية، والنفسية والاجتماعية للكينونات البشرية. لكنه يعني معالجة هذه الأبعاد بأسلوب رشيد.

تطور المداواة الطبية الشعبية **Traditional** أو الوطانة indigenous في جميع المجتمعات منذ ما قبل التاريخ. وتضمن مقداراً كبيراً من الممارسات التي تنفارت من كونها عديمة القيمة إلى الأدوية الفعالة جداً مثل الديجيتال (إنكلترا)، والكينين quinine (أمريكا الجنوبية)، والريزيرين reserpine (الهند). فمهمة العلم إيجاد الجواهر الفعالة gems ورمي النفايات dross²³، وفي الوقت نفسه ترك المناظر الاجتماعية ذات القيمة الاجتماعية الداعمة في الطب الشعبي على ما هي عليه.

إن الملامح Features الشائعة للتطبيق الاعبباطي المتم

الارتياح، ولكن يجب تعريف دورها ومصداقيتها على نحو واضح، فلا يستطيع أي مجتمع الأخذ بهذه الطبابة الاعبباطية وفقاً للتقييم الذاتي لها، بل يجب اختبارها على الأقل بما يرضي المتطلبات العلاجية من الدواء الجديد. ²³ يُراعى الطب الشعبي على نحو خاص في بلدان لا يتيسر فيها الطب العلمي لعدد كبير جداً من السكان لأسباب اقتصادية، فتخريب الطب الشعبي سيترك الناس غير سعداء وسيترك المرضى من دون أي شيء. لذلك تدعم الحكومات الطب الشعبي باستمرار وتُشفي في الوقت ذاته تقييمات سريرية علمية لعدد ضخم من النباتات وغيرها من الأشياء المستخدمة، التي تحتوي مواداً فعالة بيولوجياً. ولذلك تدعم منظمة الصحة العالمية هذه البرامج أيضاً.

هي غياب التفكير العلمي، والتقبل الساذج للفرضيات، والتقبل اللانقدي للتسبب causation، مثل التعويل على الحكاية، فبافتراض أن الشفاء أعقب معالجة ما فإن هذه المعالجة هي سبب هذا الشفاء، كما يولي التطبيق الاعبباطي انتباهاً كبيراً لمشاعر المرضى الشخصية. ويُعد افتقاد فهم طريقة إمكان قياس التأثيرات العلاجية ملمحاً بارزاً أيضاً. ومن المفيد وضع الاعتقادات الخاطئة لممارسي التطبيق الاعبباطي المتم في قائمة:

- تُعد الأدوية التحليقية الحديثة سامة، بينما تكون المنتجات المأخوذة من الطبيعة غير سامة²⁴.
- تمتلك الأدوية الشعبية (قبل العلمية) وهماً خاصاً.
- لا يعترف الطب العلمي بأي أشكال للتقييم سوى التحارب الدقيقة المعشاة ذات الشواهد.

²⁴ تسبب أعشاب الشاي الذي يحتوي قلوئيات البروليديزين pyrrolidizine alkaloids (زهرة الشيح Senecio، والطنش Crotalaria وعابد الشمس Heliotropium) مرض انسداد الوريد الكبدى hepatic veno-occlusive disease ويعد السمفون (Comfrey symphitum) مشاهراً ولكنه يسبب أيضاً أورام الخلايا الكبدية hepatocellular tumours والأورام الوعائية haemangiomas. ويعد الساسا فراس Sassafras (طارد الأرياح carminative، ومضاد الروماتيزم) ساماً للكبد hepatotoxic. ويحتوي الدبق Mistletoe (Viscus) قلوئيات سامة للخلايا cytotoxic. كما يحتوي الجينسينغ Ginseng مواداً إسيروجينية سببت تندي الرجال gynaeomastia: وقد يدي مستخدمو الجينسينغ لفترة طويلة متلازمة إساءة استعمال الجينسينغ ginseng abuse syndrome التي تتضمن استثارة الجهاز العصبي المركزي CNS؛ يمكن أن يحدث نقص ضغط الدم الشرياني arterial hypotension ويملك العرقسوس Liquorice (Glycyrrhiza) فعل القشرانيات المعدنية mineralcorticoid. ولقد صنع أحد هواة التغذية الصحية شاياً لنفسه من نبات غير معروف لديه في حديثه: كان هذا النبات الديجيتال foxglove لسوء الحظ (الديجيتال الأرواني Digitalis purpurea). فاعتلت صحته جداً، لكنه شفي لحسن الحظ. تتضمن الأدوية الطبيعية السامة الأخرى، زنبق الوادي (Convallaria) وكستنة الهند (Aesculus) horse chestnut. يعد العشاب الطبي خاطئاً في تمسكه بالرجعية التاريخية البالية وعدم تقدمه لأدوية بمصطلحات المعرفة في هذه الأيام، كما يعد الطبيب التقليدي على خطأ في نزعته إلى الشك الساحر بما يتعلق بأي منهج دراسي أو سلوكي عدا منهجه الذاتي هو (Penn R G 1983) Adverse Drug Reaction Bulletin no:102.

- إنَّ جمع المعطيات عن المُخرجات العلاجية والفشل والنجاح وتحليلها منهجياً، يعدُّ غير أساسي.
- يستند الطب العلمي على تقبُّل المُسلِّمات الصلبة والراسخة.
- إذا ما تحسَّن المريض بسبب معالجته بما ينسجم مع معتقدات معينة، فهذا يوفِّر بَيِّنَةً عن صحة هذه المعتقدات (مغالطة منطقية *the post hoc ergo propter hoc*²⁵ وهمة (fallacy).

وغالباً ما تنصُّ أسس الطب الشعبي والمتعمِّم باستحالة التجارب المقارنة ذات الشاهد على أدويتهم مقابل الأدوية التقليدية، لأن تصاميم التعمية المزوجة العشوائية ذات الشاهد غير ملائمة لهم ولاسيَّما لأنها لا تُسلِّم بالأسلوب الفردي المُميِّز للطب المتعمِّم. بينما تستطيع تصاميم التجارب العلاجية الحديثة التماسي مع الطب المتعمِّم. ويبقى المتطرفون يجادلون بأنهم يفهمون الطريقة العلمية ويرفضونها لكونها باطلة بالنسبة لما يعلمونه ويعتقدون به، أي إنَّ معتقداتهم لا تقبل الدحض من حيث المبدأ. ويُؤيِّد هذا الوضع بالسحر magic والمعتقد بحيث يعدُّ إخضاعه للإيمان لأي سبب كان وهماً virtue.

يتهم الطب المتعمِّم Complementary medicine الطب التقليدي بصفة خاصة بإهماله المرضى على نحو خطير ككينونات بشرية متكاملة (الجسم، والعقل والروح) ومعالجتهم كمكونات. وقد لا يشعر ممارسو الطب التقليدي بسهولة بمهاجمة الصحة المتكاملة تلك، إذ إنَّ التقدم في تخصصات بعض الأطباء ضلَّهم بالنجاحات الضخمة في العلوم الطبية والتكنولوجيا فأصبحوا مسؤولين عن النظر إلى مرضاهم بطريقة ضيقة جداً، بينما المطلوب هو الأسلوب الأوسع بكثير. وإن مثل هذا الأسلوب يُنجز إرضاءً خاصاً في الحالات النفسية والنفسية الجسدية psychosomatic بينما لا يزال الأطباء التقليديون في عجلة من أمرهم وهم مهينون جداً للاعتقاد بأن الوصفة الدوائية تُلبِّي حاجات جميع المرضى.

لا يتنافس الطب المتعمِّم مع الاتجاه السائد الناجح للطب العلمي. فلدى مستخدمي الطب المتعمِّم حالات مزمنة شائعة

وقد جرَّبوا الطب التقليدي ولكنهم وجدوا أنه لا يقدِّم حلاً مقبولاً، أو يسبِّب آثاراً ضائرة. ولقد تبَيَّن من مَسْح أجري في المملكة المتحدة أن 20% من سكانها قد استشاروا ممارساً للطب المتعمِّم في العام الماضي (تتعدى الحالة في ألمانيا 60%)²⁶. ويزداد كثيراً مستخدموا الطب المتعمِّم بين المصابين بحالات مزمنة ناكسة relapsing كالسرطان cancer، والتصلب المتعدِّ multiple sclerosis، وعدوى فيروس العَوَز المناعي البشري HIV، والصُّدف psoriasis والأمراض الروماتيزمية rheumatological diseases. وسوف يفني ما سيأتي في إعطاء الصفة المميِّزة للمعالجة المثلية homeopathy. وهي الطب الاعتيادي المتعمِّم المبدئي الذي يكتنف استعمال الأدوية، ونوعاً من الانتقاد الذي يثير الجدل.

المعالجة المثلية Homeopathy

تعدُّ المعالجة المثلية²⁷ نظاماً طبياً أوجده صامويل هانيمان Samuel Hahneman (وهو طبيب ألماني: 1755 – 1843). وقَدَّمه في مجموعة مبادئ رشيدة في الشفاء²⁸. وقد وصف هانيمان موقفه:

بعد اكتشافي للضعف والأخطاء لدى أساتذتي وكتبي غرقت في حالة من السخط الحزين، كادت أن تجعلني أشتُّز من دراستي للطب. ووصلت إلى حدِّ الاستنتاج أن جميع المبادئ كانت عبثاً وغير قابلة للتحسين، واستسلمت إلى التفكير التأملي، وقرَّرتُ أن لا أوقف سيل التفكير حتى وصلت إلى استنتاج واضح عن الموضوع²⁹.

"اكتشف" قانوناً محورياً للمعالجة المثلية (واشتقَّ الاسم منها)³⁰ بسبب اشترازه غير المفهوم من الطب في عصره، وبوساطة التجريب على نفسه (إذ جعلته الجرعة الضخمة من

²⁶ Ernst E2000 The role of complementary and alternative medicine British Medical Journal 32:1113 – 1135

المتعمِّم والبديل. المجلة الطبية البريطانية.

²⁷ من الإغريقي، الشيء نفسه: *homos*؛ معاناة: *patheia*.

²⁸ 1810: trans. Wheeler C E 1913: Dent, London

²⁹ Hahnemann S 1805 Aesculapius in the balance. Leipsic

الطب في الميزان.

³⁰ Clark AJ 1937 General Pharmacology. Hefter's Handbuch.

Springer, Berlin

²⁵ باللاتينية: بعد هذا، لذلك حسب هذه.

الكينين quinine يشعر كأنه قد أصيب بنوبة ملاريا) والبحث في السجلات:

بسبب الدواء أعراضاً مشابهة للأعراض التي يزيلها في حالة المرض. ويُحطّم كلّ مرض ويُشفى بإحداث مرض اصطناعي مشابه، ويعد ذلك علاجاً ملائماً ذا نزعة للإستشارة، ويستند إلى الافتراض التالي: يمكن لمرض واحد فقط أن يوجد في الجسم في أي وقت. (وما سبق ذكره هو قانون أبدي وكامل في الطبيعة).

إضافة لما ورد آنفاً، "اكتشف" تأثير الأدوية وليس الآثار الزهيدة، بوساطة التخفيف dilution (يُرجّ على نحو صحيح موفراً التخفيف، أي، بوساطة "الرج"، إلى مدى قد لا تحتوي الجرعة الفعالة على جزء مفرد من الدواء. وقُوت القدرة الثلاثون (1 في 10⁶⁰)، الموصى بها. من قبل هانيمان، محلولاً يتضمّن جزئاً واحداً من الدواء في حجم كرة ذات محيط دائري بأبعاد فلكية. يمكن لهذه الجرعة غير المتوفرة لأي دواء (ويتضمن ذلك كلوريد الصوديوم المحضّر بهذه الطريقة) أن تكون فعالة علاجياً، ويوضّح ذلك باعتقاد وجود طاقة روحية منتشرة من خلال الدواء بوساطة رجّ التخفيفات dilution بطريقة خاصة (الرجّ) أثناء التحضير، أو أن تخلف الجزيئات الفاعلة وراءها بعض الأنواع من "الآثار ذات المزايا" في المذيب أو السواغ³¹ excipient ويعزى غياب تأييد الشوائب الملوثة المتعدّرات اجتناباً إلى حقيقة عدم دمجها بوساطة التخفيف المتسلسل. وتبدو إمكانية إزالة فعالية المستحضرات formulations الصلبة أيضاً، أثناء صرفها برسالة مأكنة أو بالعد اليدوي الجاري على نحو غير صحيح.

لذلك كتب أحد النقاد:

يُطلّب منا وضع الصرح الضخم من البيّنات المتعلقة بطبيعة المواد الفيزيائية وأشكال العلاقة الطبيعية بين التركيز والاستجابة للمواد الفعالة بيولوجياً جانباً، بغرض التكيّف مع فاعلية المعالجة المثلية³².

ولكن لا يوجد بيّنة قوية على أن اختبار الفرضية يدعم تبرير ذلك، ونحن مدعوّون، على سبيل المثال، لقبول أن كلوريد الصوديوم المخفّف فحسب ليس بعلاج، لكنه يرفع نفسه إلى قدرة عجبية من خلال عملية التشييط dynamisation بالتحضير الجيد وبنّيه القدرات الدفاعية للجسم ضد المرض.

لهذا شعر المختصون بالفارماكولوجيا أنه في غياب البيّنة الحاسمة للدراسات التحريية، يمكن إظهار أن أدوية المعالجة المثلية تختلف بالنتيجة عن الغُفل placebo، فلا يوجد مكان لمناقشة فرضياتها. ولكن يمكن القيام بالدراسات التحريية دون قبول أي نظرية أو تسبب causation خاص؛ وما ينبغي الاستحفاف بنتائج الدراسات الجيدة فقط لكون النظريات المفترضة عن الفعل تبدو غير قابلة للتصديق أو غير معروفة. ولقد وجد تحليل - ميتا meta-analysis لحوالي 186 تجربة مزدوجة التعمية double-blind trials/أو تجربة مُعشّاة ذات شواهد وذات غُفل randomized placebo-controlled trials على أدوية المعالجة المثلية، بأن 89 تجربة قد حازت المعطيات الكافية للتحليل. واستنتج المؤلفون بأن نتائج التأثيرات السريية ترجع للغُفل تماماً، ولكنهم وجدوا أيضاً بيّنة غير كافية من هذه الدراسات، على أن المعالجة المثلية فعالة على نحو واضح لأي حالة سريرية مفردة³³.

الاستنتاج Conclusion ثمة مسألة أساسية بين الطب التقليدي العلمي والطب الشعبي والمتّم (عادةً ما تكون مغيّبة بالجدالات المفصّلة عن الممارسات الإفرادية)؛ هذه المسألة هي: ما الذي ينسب بيّنة مقبولة، أي ما طبيعة البيّنة وجودها وتفسيرها والتي تستطيع تبرير التبني العام لطُرُز modes المعالجة وتقبّل الفرضيات؟ في الوقت نفسه نحن نعتمد على تراكم البيّنات من الدراسات التحريية لتبرير تخصيص موارد البحث المستقبلي.

³¹ يحرّ ممارسو المعالجة المثلية على نحو متكرر عن امتعاضهم من النقاد حول

التركيز الزائد على التخفيف dilution فما ينبغي أن يندشوا بسبب المقتضيات الضخمة في مطالبيهم.

³² Cuthbert AW 1982 Pharmaceutical Journal 15 May: 547

³³ Linde K et al, 1997 Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Lancet 350: 834-843

وصف الدواء، واستهلاكه واقتصادياته

Prescribing, consumption and economics

أسباب أخذ القصة الدوائية من المرضى:

- تُعدّ الأدوية سبباً للمرض. فقد يحدث المرض بسبب السحب withdrawal المفاجئ للأدوية، كمركبات البنزوديازيبين، والأدوية المضادة للصرع antiepilepsy drugs.

- يمكن للأدوية أن تحجب المرض مثل الستيرويد الكظري adrenal steroid.

- يمكن للأدوية أن تتأثر مسببةً أثراً ضاراً موجباً أو سلبياً، أي الفشل العلاجي.

- يمكن للأدوية إعطاء مفاتيح تشخيصية، كأن يسبب الأميسيلين والأموكسيسيلين الطفح rash في كثرة الوحيدات العدوائية infectious mononucleosis وهو أثر ضائر تشخيصي، وليس اختباراً تشخيصياً.

- يمكن للأدوية أن تسبب نتائج خاطئة في الاختبارات الكيميائية السريرية، ومثال ذلك الكوريتزول البلازمي، والكاتيكولامين البولي، والغلوكوز البولي.

- يمكن لتاريخ الدواء أن يساعد في اختيار الأدوية في المستقبل.

- يمكن للأدوية أن تترك تأثيرات ثمالية إثر إيقاف إعطائها، ومثال ذلك، الكلوروكين chloroquine والأميودارون amiodarone.

- تتزايد الأدوية المتوافرة للتطبيق الذاتي للمريض المستقل في مجالها وأهميتها.

- أنظر أيضاً الملحق 2، الوصفة الطبية). ينبغي أن يكون وصف الدواء ملائماً³⁴ appropriate.

يعتمد وصف الدواء واختياره الملائم على فعاليته، ومأمونيته وملائمته نسبة للأدوية أو المعالجات الأخرى (مثال، الجراحة أو المعالجة النفسية psychotherapy)، وتؤخذ التكلفة بالحسبان بشرط أن تكون معايير الاختيار هذه مرضية. وتتطلب الملاءمة أحياناً استعمال الأدوية الأغلى. ويمكن للمنفقين على الصحة إنجاز غايتهم في ضمان تلبية الاحتياجات السريرية للمرضى، فقط بمنح الملاءمة أولوية رفيعة (تقرير).

يُعدّ وصف الدواء غير ملائم inappropriate نتيجة لعدة عوامل:

- كتابة وصفات غير ضرورية كنتيجة لسرعة التعامل مع حالة المريض. ولكن سيكون لصرف الوقت الإضافي في الإيضاح المتأنسي للحالة مزاياه على المدى البعيد.

- متابعة المرضى، ولاسيما المستن، في نظام تجريع معالجتهم الدوائية على مدى شهور كثيرة دون المراجعة الملائمة لأدويتهم medication.

- كثيراً ما يصف الأطباء الأدوية بأسمائها التجارية brand-name أكثر من مكافئاتها الجينية generic الأرخص ثناً، حتى دون وجود مزية علاجية واضحة. ومما يسهم في هذا أن منتجات الأسماء التجارية عادةً ما تملك أسماءً أقصر وأكثر قابلية للحفظ من نظائرها الجينية. (تقرير) (راجع أيضاً الفصل 6).

- قصور التدريب في علم الأدوية السريري. فربما لم يكن يتوفر الكثير من الأدوية عندما كان الممارس العام في مدرسة الطب³⁵. ولقد جعلت الكمية المتزايدة جداً من المنتجات الجديدة، الممارس العام يُعَوَّل كثيراً على المواد الترويجية لشركات الأدوية، أو يواصل صرف المنتجات "المحرّبة والمختبرة" الحالية من التحذير caution، المرتكزة إلى الجهل ignorance (تقرير).

³⁵ توضّح هذه العبارة الفهم الخاطي الشائع والخطير لدور المدارس الطبية. فلورها تعليم الأسس العلمية لعلم الأدوية السريري والمعالجة الدوائية المأمونة بحيث يستطيع الأطباء تدبّر الأدوية الموجودة والمستقبلية بذكائهم مستخدمين صحائف المعطيات المعاصرة، وكتيّبات الوصفات، وغير ذلك. وليس دور المدارس الطبية محاولة تعليم مقادير ضخمة يستحيل تذكرها من الحقائق، وما لهذا من أثر مُفَقِدٌ لحيوية أسلوب التفكير وكراتة عليه.

³⁴ يُعدّ نص وصف الدواء الملائم وبعض الاقتباسات (تقرير موقع) مُعْتَمَداً بقرار برلماني UK Parliamentary Report The (National Health Service Drugs Budget 1994 HMSO London) حيث حصّل اثنا عشر عضواً في البرلمان على البينة من حوالي 100 منظمة وفرداً، شفوياً أو كتابةً. وإنه من المدهش والساو معاً أن تكون قارئان على استمرار الاقتباس والمراقبة من مثل هذه المصادر MJB و PNB.

• فشل الأطباء في المحافظة على المواكبة العلمية (راجع امتثال الطبيب).

يُبرز وصف الدواء المبرمج بالحاسوب بعضاً من هذه المسائل، ومثال ذلك، المراجعة المنتظمة والفورية لدواء المريض، وتوفير الأسماء الجنيسة من التجارية فوراً، وتوفير الإتاحة السريعة لكتيبات الوصفات formularies ودلائل وصف الأدوية prescribing guidelines.

احتواء التكلفة Cost-containment

يُلفت موضوع احتواء التكلفة في المعالجة بالوصفة الدوائية، إنتباهاً متزايداً. وقد يكتنف نشاطين مثيرين للنزاع على نحو خاص:

1. استبدال الجنيس *Generic substitution*، حيث يستبدل مستحضراً جنيساً (بوساطة الصيدلي) بدلاً من المستحضر المسجل الملكية (الاسم التجاري).

2. الاستبدال العلاجي *Therapeutic substitution*، حيث يستبدل دواءً ذا بنية كيميائية مختلفة بدلاً من الدواء الموصوف بوساطة الطبيب. يعتقد أن الاستبدال من الصنف الكيميائي نفسه يمتلك خواص فارماكولوجية متشابهة ويعطي منفعة علاجية مشابهة. ويُعدّ الاستبدال العلاجي شأنًا خلافياً، ولاسيما عندما يحصل دون مشورة الوصاف، وقد تُرفع قضية قانونية عند حدوث نتيجة علاجية ضائرة.

تستحق الوقائع والآراء التالية التفكير:

• لا يزال إنفاق الخدمات الصحية الوطنية في المملكة المتحدة على الأدوية 9 - 11% (من التكلفة الإجمالية) على مدى يقارب 50 عاماً خَلَّت.

• يُنفق 80% من التكلفة الإجمالية للأدوية بوساطة الممارسين العامّين، أي في الرعاية الأولية.

• يتناول الأشخاص فوق عمر 65 عاماً 13 وصفة وسطياً في السنة - وهذا ضعف ما يتناوله الجمهور عامةً.

• يبلغ وسطي تكلفة الرأس من الأدوية التي تلبى حاجة الأشخاص فوق عمر 75 ما يناهز خمسة أضعاف الأدوية التي تلبى حاجة ما دون عمر التقاعد (عمر التقاعد في

المملكة المتحدة للنساء 60 عاماً؛ وللرجال 65 عاماً) (تقرير).

• قد تضر قلة وصف الدواء Underprescribing بصحة المرضى تماماً كفرطها overprescribing.

يُعدّ توجيه الخوافز والعقوبات إلى جودة وصف الدواء وكميته شأنًا هاماً وحاسماً: "من الخطأ أن يشجع الإنهماك الكبير بمسألة التكلفة المجرّدة، على الإقلال من وصف الدواء، أو أن يضرّ برعاية المريض" (تقرير).

تتضمن أسباب الإقلال في وصف الدواء **Reasons for underprescribing** نقص المعلومات أو نقص الرغبة في استعمال ما يتوفر منها (يُفترض وجود فائض في المعلومات لدى الدول الثرية اقتصادياً)؛ والخوف من أن تلام لأجل التفاعلات الضائرة (يؤثر هذا على الأطباء الفاقدي الثقة في أن تمنحهم إياها معرفة المبادئ الفارماكولوجية)؛ والخوف من العقوبات تجاه وصف أدوية مفرطة التكلفة. ويُعدّ تكرار الوصفة وتكلفتها أخفض لدى الأطباء الأقدم عمراً مقارنةً مع الأحداث سنّاً. ولا يوجد ما يبرّر التفكير أن مرضى الأطباء الأكبر عمراً في حال أسوأ بالنتيجة.

تكرار الوصفات Repeat prescriptions

إنّ ما يقارب ثلثا وصفات الممارس العام (طبيب الأسرة) تكررّ الدواء (يصدر النصف بوساطة استشارة الطبيب والنصف الآخر عن طريق مُسلّم الوصفة دون اتصال المريض بالطبيب): وتُقبل 95% من طلبات المرضى دون نقاش إضافي؛ كان لدى 25% من المرضى الذين يتناولون وصفات مكرّرة 40 تكراراً أو أكثر من قبل؛ يكررّ 55% من المرضى فوق سن 75 عاماً الدواء (مع المراجعة الدورية).

يتناول العديد من المرضى الدواء نفسه لسنوات للسبب الأفضل، أي عندما يتوفر للتشخيص المُحكّم معالجة فعّالة، كالصرع epilepsy، والسكري diabetes، وفرط ضغط الدم hypertension، لكن بعض المرضى لا يكررون هذا الدواء.

التحذيرات والموافقة المستنيرة

WARNING AND CONSENT

من واجب الأطباء المهنسي الإعلام والتحذير، فقد يقوم

المرضى المُعلّمون والمُتفقون على نحو متزايد، بالاختيارات الشخصية ذات المعنى، وهذا من حقهم (ما لم يختاروا الابتعاد عن خيار الطبيب، وهذا من حقهم أيضاً).

تحذيرات المرضى لها نوعان:

- التحذيرات المؤثرة على خيار المريض في قبول المعالجة أو رفضها.
- التحذيرات المؤثرة على مأمونية المعالجة عند الشروع بها، ومثال ذلك، اختطار إيقاف المعالجة، وحدث السمية الدوائية drug toxicity.

الدواء المأمون هو فقط ذاك القابع في رزمته package الأصلية، تماماً مثلما يقول المهندسون إن الطائرة المأمونة هي فقط تلك التي تقبع على الأرض في الهواء الهادئ في مطار مُهْمَل أو في حظيرة طائرات موصدة. يُحوّل المرضى المتدمرون لأن يُحذّروا من مخاطر الأدوية عندما تكون غير مأمونة، وينبغي توضيح هذه المخاطر لهم، أي احتمالية هذه المخاطر وطبيعتها ووخامتها.

لا يوجد إيجاب قانوني رسمي أو أخلاقي للأطباء في تحذير جميع المرضى من جميع العقابيل الضائرة الممكنة جزاء المعالجة. فواجبهم تكييف المعلومات التي يدلون بها (لا بالقليلة جداً، ولا الكثيرة التي تسبب التباساً) بحيث يستفيد منها المريض وتلبي فضوله واهتمامه. وينبغي للأطباء تحذير المرضى من إمكانية حدوث الإصابة عندما يوجد اختطار "حقيقي" (ولنقل 1-2%) متأصل في إجراءات حدوث بعض من سوء الحظ، ومع ذلك تُنَجَز المعالجة. وهكذا ينبغي للأطباء مراعاة شخصية المريض، وكذلك أرجحية ظهور أيّ سوء للحظ وما هو التحذير الذي كان ضرورياً وخصوصاً لمصلحة المريض.³⁶

ينبغي للأطباء مراعاة ما يتمنى مرضاهم معرفته بصورة فردية وخصوصية (أي، ما يرغبون إعارته الأهمية) وليس فقط ما يعتقدون (بطريقة أبوية) بوجوب معرفته من قِبَل المرضى. يُعدّ إخبار ما هو ملائم للاهتمام الفردي للمريض جزءاً من

الطرق المهنية للأطباء. وعلى الأطباء أن يكونوا جاهزين للدفاع عمّا فعلوه أو وهو الأكثر أهمية ما لم يفعلوه بحالة التحذيرات عندما تسير الأمور على نحو خاطئ، مثل إيلانهم الاهتمام الأفضل للمريض. تنظر المحاكم القانونية بطريقة انتقادية إلى الأطباء الساعين إلى تبرير قلة الإدلاء بالمعلومات بخوفهم من ارباك confuse المريض أو إربابه (أو بأنهم تركوا الأمور للمريض إلى أن يسأل، هذا ما قاله أحد الأطباء). يشير التوافر المتزايد لورقات معلومات المريض patient information leaflets (PILs) المُحضّرة بواسطة المُصنّع إلى النزعة المتزايدة في إعطاء المزيد من المعلومات. وينبغي للأطباء معرفة ما يقرأه مرضاهم (أو ما لم يقرؤوه، وهي الحالة عادةً) عندما يُعبّر المرضى عن استيائهم.

توحي البيانات بأن المعلومات الغزيرة عن المخاطر التي تسبب قلقاً anxiety لا ضرورة لها وتجعل المرضى مرعوبين، وبأن ذلك يُعدّ مسألة هامشية فحسب ولا يبرّر السياسة العامة في حَظَر المعلومات.

المخاطر القانونية على الوصّافين

Legal hazards for prescribers

عندما يحاول الأطباء مساعدة مرضاهم، ولا يُعتون أيضاً بحماية أنفسهم من ادعاءات سوء الممارسة (أو الإهمال) (أنظر اجتناب التّدَم) سيكونون أدنى من البَشَر. ولقد وُضِعَ الموقف القانوني المتعلق بواجب الطبيب على نحو شائك بواسطة محام متخصص في هذا الحقل:

عولجت فقرة توفير المعلومات للمريض بواسطة القانون (الإنكليزي)، وينص أحد أجزائه على أن يؤدي الطبيب واجب التعهد بأنه مَدِين للمريض بإبلاء الرعاية المعقولة في جميع وجوه معالجته. ويلزوم توفير المعلومات كَحَقّ قانوني للمريض في التعيين الذاتي لحالته. وعادةً ما يُعدّ الفشل في توفير المعلومات الملائمة خرقاً للواجب فإذا ما أدى هذا الخرق إلى إصابة المريض ومعاناته تقوم أسس المطالبة بالتعويض.³⁷

لا يُعدّ الاحتفاظ بالسجلات الطبية الملائمة، والمكتوبة في وقت الاستشارة (التي كثيراً ما تُهمل) ممارسة طبية جيدة فحسب، بل أفضل طريقة لتأكيد وجود جواب على

³⁶ Legal correspondent 1980 British Medical; Journal 280:575.

³⁷ Ian Dodds-Smith

الادعاءات غير المبررة، وقد عملَ بها مؤخراً، عندما حَبَّت
الذاكرة³⁸، فعلى سبيل المثال، انحدرت ادعاءات المرضى بشأن
المعالجة المسيية للضرر، عندما كان الطبيب قد أعطى التحذير
الملائم سلفاً.

كُتِيبات الوصفات، والدلائل الإرشادية، والأدوية "الأساسية"

FORMULARIES, GUIDELINES AND "ESSENTIAL" DRUGS

يتزايد إدراك الأطباء بمحاجتهم إلى إرشاد عبر القائمة الوفيرة
(لآلاف المستحضرات الدوائية)، وتُقدَّم لهم على نحو مغرٍ
بوساطة الصناعة الصيدلانية. تعدّ الصناعة الصيدلانية (صِف
دوائي) والحكومات ("أنفق قليلاً") مصادر رئيسية للإرشاد؛
إضافة لهيئات الرقابة الإدارية النامية (لكسب الربح) وهيئات
التأمين ("أنفق قليلاً") والمجلات الدوائية المتعددة التي تقدم
نصيحةً مستقلة، يفترض أنها غير مُتحيزة ("صِف على نحو
ملائم").

³⁸ كتب أستاذ علم الأدوية السريري الذي قام بدراسات خاصة حول وصف
الدواء ومعلومات المريض: ماذا ينبغي على الوصاف أن يسجل في المذكرات

?notes

لا يبدو مُحبذاً وفقاً للأشكال الموجودة من مذكرات الممارسين العاملين
تسجيل المعلومات التفصيلية فيها. وهكذا فالحل الوسط هو الأفضل. اقترح
أن يكرّس الأطباء موضعاً لتسجيل حقيقة تحذيرهم المرضى من المعالجات
ذات المخاطر الكامنة. تتضمن الأمثلة النوعية وصف لاحتياطات النظام
الغذائي الواجب إتباعه إذا ما وُصِفَ مثبط لأكسيداز إحدادي الأمين
monoamine oxidase وكذلك توزيع بطاقات المعالجة بالاسترويد
steroid treatment cards للمرضى الذين يستعملون الريدنيزولون.
وعلى نحو مشابه، من الحكمة تسجيل أن تتبع المرأة البافعة المعطاة مركباً
شبه راتيني ratinoid لأجل العُدّة ance الاحتياطات بتناولها موانع
الحمل contraceptives الكافية، أو تحذير المريض الذي يتناول
الكاريمازول carbimazole من التسمّم الدرقي thyrotoxicosis بأن
يبلغ حجرة الجراحة في حال حدوث التهاب حلق وخيم severe sore
throat.

"نمّة أخبار جيدة على الرغم من جميع هذه الشكوك، حيث يُعدّ المرضى
المتلقين للوريقات الخاصة بالمرض راضين أكثر من أولئك غير المتلقين لها.
ويعد المرضى الراضين عن معالجتهم أقلّ نزعة للشكوى، ولهذا يُفترض
بأنهم أقلّ ميلاً لاتخاذ إجراء قانوني ضد الوصّافين" George CF 1994
Prescribers' (Journal 34: 7-11)

على الرغم من إدراك الصناعة الصيدلانية، في أكثر أوقات
انتعاشها، بأن عالمها المثالي، كان علماً يُنصَح فيه الأطباء
ويُعلّمون بوساطة الصناعة وحدها ويصِف فيه الأطباء ما
يشاؤون³⁹ من الأدوية ولأي شخص بلا قيود، وللمدة التي
يريدون ولمن يرغبون ولأي شخص، بدلاً من المريض الذي
يدفع، ولقد كان هذا حلمًا لا معقول عن "أرض لا وجود لها
إطلاقاً".

تدرك الصناعة أنّ عليها تعلّم طريقة التعايش مع بعض
أنواع القيود، ويعدّ كُتِيب الوصفات أحد وسائل هذه القيود،
وهو قائمة من مستحضرات دوائية إضافة لمقادير متباينة من
المعلومات الإضافية. وقد يضع كُتِيب الوصفات هذا قائمة
بجميع الأدوية المرخصة وطنياً، والقابلة للوصف من قبل المهن
الصحية، أو قائمة بالأدوية المُفضّلة فقط.

يمكن وضع القيود على ما يُعاد إلى الطرف الثالث الدافع،
أو على مجال من المستحضرات المخزونة في المستشفى (وما
يُختار بوساطة لجنة المداواة والأدوية المحلية، التي ينبغي
وجودها في جميع المستشفيات أو في مجموعات من
المستشفيات)، أو على المجال الموافق عليه باشتراك الممارسين
العامين أو المركز الصحي للرعاية الأولية.

تُعدّ جميع كُتِيبات الوصفات المُقيّدة restricted
formularies مدفوعة بقوة لإنقاص التكاليف دون إضعاف
الوصف الدوائي الملائم. وينبغي لها وضع الاحتياط لوصف
الدواء خارج مجالها في حالات الحاجة الخاصة مع "عبارة
تُخَطّي escape clause".

³⁹ يصعب الآن تقدير الحماس الساذج والوثوق بالأطباء حيث يسمح بحقوق لا
محدودة تقريباً في الوصف (في السنوات الباكورة للخدمات الصحية الوطنية
في المملكة المتحدة UK التي ظهرت للوجود عام 1948). كانت البيرة
بنداً في الوصفة الدوائية في المستشفيات حتى العقود الأخيرة، وقد بيّن
التفتيش وصول زجاجة واحدة من كل عشرة. والأكثر حداثة (1992): قد
يُسْتَهْلَك عددٌ أقلّ من حلوى البودنغ في عيد ميلاد هذا العام. إذ أُلغيت
حلوى البودنغ حديثاً من القائمة العجيبة للبود التي كانت قابلة للوصف
الطبي للمرضى. لقد أُلغيت بوساطة مكاتب قسم الصحة دون شكوى
الأطباء، على خلفية انتقادها لأي قيمة علاجية أو سريرية (Lancet 1992
1531: 340).

حيث يُحَبِّد الأطباء الإمعان في تقصير مرضاهم أكثر من تقصيرهم هم أنفسهم.

امثال المريض PATIENT COMPLIANCE

امثال المريض هو مدى سلوك المريض الفعلي المتفق مع النصائح والتعليمات الطبية: قد يكون كاملاً، أو جزئياً، أو تائهاً أو غير موجود، أو يكون امتثالاً مفرطاً overcompliance. يُعَدُّ إجراء التشخيص والمعالجة الفعالة بوصف الدواء اعتماداً على البيّة خيرةً مُرضيةً للأطباء، ولكن يفترض الكثير من الأطباء أن المرضى يتقذون ما يقال لهم على نحو مُستحب ودقيق، أي، يحصلون على الدواء ويستهلكوه وفقاً للتعليمات. ولكن هذا الافتراض خاطئ.

يقارب عدم تمثّل (أو استهلاك) الوصفات⁴² (المملكة المتحدة UK) حوالي 5% ويزيد عن 20% لدى المسنين (الذين لا يدفعون رسم الوصفة). لا بسبب نقص المال المطلوب دفعه مقابل الدواء، بل لنقص الحافز.

قد يفشل حوالي 25 - 50% (وكثيراً ما يتعدى ذلك) من المرضى في إتباع التعليمات بعد الحصول على الدواء، بدرجة هامة (يتناولون 50 - 90% من الجرعة الموصوفة)، أو لا يتناولوها أبداً.

يُستعرّف عدم امتثال المريض Patient noncompliance

على أنه عامل رئيسي في الفشل العلاجي في الممارسة الروتينية وفي التجارب العلاجية العلمية؛ لكنه من المُحزن القول بأن الأطباء غير ممثلين عادةً في علاج هذا الموضوع. يعد جميع

وهكذا تُعدّ كتيبات الوصفات المقيّدة دلائل لوصف الدواء. ويوجد الاحتياطي منها من المصادر الوطنية، والمستشفيات، ومجموعات الممارسين والمنظمات التخصصية (الصرع، السكري diabetes mellitus). الأدوية الأساسية "Essential" drugs "قد تحتاج الدول الضعيفة اقتصادياً المساعدة في إنشاء كتيبات الوصفات. وقد باتت المساعدة التكنيكية في المتناول منذ عام 1977 من منظمة الصحة العالمية (WHO) مثل نموذجها لقائمة الأدوية الأساسية، أي الأدوية (أو ما يمثلها من أصناف الأدوية) التي تُرضي احتياجات الرعاية الصحية لغالبية السكان؛ لذا ينبغي إتاحتها في جميع الأوقات بمقادير كافية وبأشكال تقدير الجرعات dosage الملائمة، ويمكن للدول المحتاجة لمثل هذه النصيحة استعمال القائمة كأساس لاختياراتها الذاتية (تنشر منظمة الصحة العالمية WHO أيضاً نموذجاً عن معلومات وصف الدواء)⁴⁰. وتُحدّد القائمة كل بضع سنوات وتحتوي ما يناهز 300 بنداً ولقد وفّرت القائمة المعاصرة في الملحق 1 من هذا الفصل.

لا تُحَبِّد الصناعة الصيدلانية مفهوم تصنيف الأدوية كأساسية، إذ يقتضي ذلك أن الأدوية الأخرى، غير أساسية. لكن برنامج منظمة الصحة العالمية لفتّ الانتباه لهذا وأعاره اهتماماً واستحساناً كبيرين (أنظر سلسلة التقارير التقنية لمنظمة الصحة العالمية WHO Technical Report Series استعمال الأدوية الأساسية: الطبعة المعاصرة).

الامتثال أو المطاوعة Compliance

تشمل المعالجة الناجحة ولاسيما الطويلة الأمد، مداولة كبيرة تتجاوز اختيار الدواء المعياري. إذ يكتنّف امثال المريض والطبيب⁴¹. ويُعوّل النظر إلى الأخير كثيراً (من قِبَل الأطباء)،

⁴⁰ توجد وكالة منشورات منظمة الصحة العالمية في جميع دول الأمم المتحدة.

⁴¹ كان ثمة اعتراض على مصطلح الامتثال أو المطاوعة compliance حيث له وقع الموقف السلطي authoritarian القديم، فيعني ضمناً "الطاعة" للأوامر الأطباء. وقد اقترحت كلمة توافق concordance كبديل، حيث تُعبّر عن الازدواجية بين وصف الدواء (بوساطة الطبيب) وتناوله (بوساطة المريض). وغدنا إلى مصطلح الامتثال أو المطاوعة compliances مشيرين

إلى تطبيقه على نحو متعادل على الأطباء الذين لا يحافظون على مطابقة تعليمات وصف الدواء المعاصرة وإتباعها، وكذلك على المرضى الذين فشلوا المحافظة على النظام الدوائي drug regimen لأي سبب كان.

⁴² يترابط العديد من العوامل بعدم استهلاك الوصفة الدوائية. وربما يعود تمثيل cameo الشخص الأقل رغبةً في إعادة شراء الوصفة الدوائية إلى النساء المتوسطات العمر، غير المعفيات من الضرائب (في الخدمات الصحية الوطنية في المملكة المتحدة) واللاتسي تتطلّب حالتهن الأعراضية symptomatic وصفة دوائية "مرهقة" تصدر عن الممارس العام الخاضع للتدريب أيام الأحد (Beardon P H G et al 1994 British Medical Journal 307: 846).

في اليوم (فلا يمكن عادةً إحراز الامتثال عند إعطاء هذه التوليفات ولو في وقت واحد من اليوم).

• يمكن توجيهِ عدم الامتثال اللامقصود، أو كثرة النسيان⁴⁵، عبر ربط أخذ الدواء بمشعرات من الحياة اليومية (الإفطار، عند النوم)، وبوساطة تحزيم خاص (رُزْم التقويم calendar packs) وبوساطة حثّ مساعدة الآخرين (ومثال ذلك، مقدمو الرعاية، المعلمون).

• عدم الامتثال الذكي أو المقصود⁴⁶. يقرّر المرضى عدم حاجتهم للدواء أو أنهم لا يحبون الدواء، أو يأخذون إجازة 2-3 أيام من تناول الدواء.

• النقص في المعلومات. لا تكفي التعليمات الشفوية وحدها؛ إذ وُجِدَ أن حوالي ثلث المرضى غير قادرين على توريد التعليمات بعد مغادرة غرفة الاستشارة consulting. إنَّ اللصاقة الشفافة المقروءة على علبة الدواء ضرورية، وكذلك ورقة leaflets المعلومات المرافقة للمريض، التي كثيراً ما يفرها الأطباء والصيادلة ضمن علبة الدواء package

⁴⁵ يُشكّل الإهمال في الإيعاء الذاتي للأدوية (دون إشراف) خطراً طبياً عند وجود عدم امتثال مقصود كان أم لا، ولابدّ من اللجوء إلى المباشرة (الإشراف) للإيعاء القموي أو الحفزي (ومثال ذلك، في حالة الفصام Schizophrenia).

⁴⁶ يجب أن تكون الحالة التالية فريدة من بين الأسباب الكثيرة لفشل امتثال المريض:

كان والد لطفل ربوي asthmatic يجلس في الصف التالي لطبيب في رحلة طيران عبر الأطلطي. فسمع مصادفةً أحد الطنسن يُعزّ عن الشك في المأمونية الطويلة الأمد لدى الأطفال للكورتيكوستيرويدات الإنشاقية. فقاطع المحادثة قائلاً أن ابنه يأخذ هذه المعالجة؛ أجرى حديثاً طويلاً مع أحد الطبيين، الذي ذكّر اسمه. فعند الوصول، أرسلَ هذا الوالد فاكساً لزوجته في المنزل لإيقاف المعالجة عن ولدهم فوراً، ففعلت، فأصيب هذا المريض المضبوط جيداً بنكس خفيف brisk relapse بعد يومين، ثم استجاب لمعالجة عاجلة بوساطة طبيب الأسرة (التابع للدلائل الإرشادية guidelines المعاصرة المنشورة آنذاك في المجلات الرسمية بوازع من ضميره الحلي). ثم تبين لطبيب الأسرة هذا أن الطبيب المسافر بالطائرة كان عضواً في فريق تحرير المجلة التي نشرت الدلائل الإرشادية guidelines حديثاً حيث كانت تفضّل الكورتيكو ستيرويد الإنشاقى (Cox S 1994 Is eavesdropping bad for your health? British Medical Journal 309: 718).

استراق السمع يسى لصحتك؟

المرضى غير ممثلين على نحو كافٍ⁴³، فلا يمكن توقع الامتثال الجيد على نحو يُعوّل عليه في المعايير السريرية، وعادةً ما يُعوّل على عدم الامتثال.

قد يؤدي الامتثال غير المكشوف، إضافة إلى الفشل العلاجي، إلى الاعتقاد بأن الدواء المُفضّل غير فعّال في حين أنه فعّال، ممّا يؤدي (إلى إعطاء أدوية المرتبة الثانية).
قد يحدث عدم الامتثال:

• إما بسبب عدم فهم المريض للتعليمات، فلا يستطيع أن يمتثل⁴⁴،
• أو عندما يفهم المريض التعليمات، ولكنه يفشل في تنفيذها.

العوامل الأولية في ضعف امتثال المريض:

• تكرار التدبير العلاجي الدوائي وتعقيده. أبدت كثير من الدراسات أن الامتثال يُثبط بتعدد الأدوية polypharmacy. أي تناول أكثر من ثلاثة أدوية أو أكثر معاً في أحيان محدّدة،

⁴³ جرى التبليغ عن عدم امتثال هام يقارب 20% من المرضى رغم توعيتهم بالعقاييل الوخيمة لعدم الامتثال (الزرق glaucoma: العمى blindness) (الزور الكلوي renal; transplant: رفض العضو organ rejection)، ويستطيع اختصاصيو علم النفس psychologists اقتراح تفسيرات لهذا الأمر.

44 حكايات تحذيرية Cautionary tales

- تطلّب رجل عمره 62 عاماً إعطاء منشقة ذات جرعة مُقاسة metered dose inhaler (الأول مرة) "وأخيراً أن يرذّ spray الدواء إلى الحلق throat" فتبيّن أنه كان يُصوّب الحلاّلة الهوائية aerosol نحو عنقه في الأمام ويردّ حول غضروف الدرقية بما يملأ عليه ضميره الحلي، أربع مرات، يوماً على مدى أسبوعين Chiang AA, Lee J C 1994 New England (Journal of Medicine 330: 1690)

- مريض ظنّ أن "تحت اللسان sublingual" تعني قابلية التحدث بلغتين؛ ظنّ مريض آخر أن الأقراص المنظّفة للأوعية الدموية المسدودة tablets cleared obstructed blood vessels تعمل بانفجارها داخل هذه الأوعية (EA kay) - ترجع هذه الإشارة دون شك إلى الاستعمال العامّي لمصطلح "الأدوية المكسرة للحلطة Clot-busting drugs" (الحالات الخثرة thrombolytics)

- إن هذه الأمثلة متطرّفة، ومعظمها خفيّ جداً وقلما تكون قابلة للتحرّي. قد يتسم الأطباء من سداخة المرضى المتجاهلة، لكنه ينبغي عليهم أن يستبدلوا هذه الابتسامة التورّد خجلاً من تقصيرهم في إنشاء مثل هذه الحالات.

inserts. (من المعروف في المستشفيات أن الصيدالة يتخلّصون مما تظمه علبة الدواء هذه لأنها تثير المشكلات في عملهم الروتينسي عند إعطاء الدواء).

• تقدّم العلاقة الضعيفة بين المريض والطبيب وكذلك الافتقار لحافز تناول الدواء وفقاً للتعليمات تحدياً رئيسياً للوصّاف الذي قام بالتشخيص الكامل تقريباً والوصفة الدوائية الصحيحة، إذ تنقص النجاعة بوساطة عدم امتثال المريض. ويوفّر التفريغ السريع لأعراض المرض المزمنة، ولاسيّما الناكس منها، الحافز الأقوى، أي الحافز الذاتي للامتثال. ولكن عندما لا يشعر المريض بعَلته، وتكون التأثيرات الضائرة عاجلة، وتُدرّك المنافع على أُنْها بعيدة، مثال ذلك، فرط ضغط الدم، حيث يُلزَم العلاج لسنوات كثيرة، ولذا ينبغي للأطباء الإعداد الواعي لأنفسهم لإحياء حافز امتثال المريض. وأفضل أسلوب في تحريض امتثال المرضى يكون بجعل علاقة المريض بالطبيب حميمة. ولا يُتَوَقَّع أن يتشاعر الأطباء مع جميع مرضاهم، لكن هذه المساعدة كبيرة (حيث لا يأتي التشاعر طبيعياً) عندما يبذلون جهداً إيجابياً في فهم ما يجب أن يشعر به المرضى تجاه عللهم illnesses ومعالجتهم، أي التشاعر to empathise مع مرضاهم. لا يُعَدّ هذا سهلاً دائماً، لكن إنجازه هو الفعل المهني الصحيح، والحقيقة أنه جزء من الواجب المهني والرعاية.

اقتراحات تحسين امتثال (مطابقة) المريض بوساطة

الأطباء:

- تكوين صلة لا سلطوية، أو تشاركية مع المريض وإعطائه فرصة طرح التساؤلات.
- خطة تدريب علاجي تكون بالعدد الأدنى من الأدوية وأوقات تناولها، وضبطها بما يحاكي أسلوب حياة المريض. واستعمال توليفات الجرعة الثابتة -fixed-dose combinations أو الإطلاق المديد sustained-release (أو المدخّر القابل للحقن injection depot)، حيث يكون ملائماً، وترتيب الإشراف المباشر على كل جرعة في الحالات الاستثنائية.
- توفير معلومات شفوية ومكتوبة ومعدّلة بحسب فهم المريض

وحاجاته الطبية الثقافية.

- استعمال المضمومة المرافقة للمريض، ومثال ذلك، أوراق التقويم، عندما تكون ملائمة، أو تُظَم الجرعة المرصودة monitor-dose system، ومثال ذلك العلب المقسّمة التي تحمل لصاقة.
- مشاهدة المريض بانتظام وليس نادراً جداً بحيث يشعر المريض بإهمال الطبيب له.
- استعمال المذكرات المشعّلة بالحاسوب computer generated reminders في إعادة الوصفات.

ما يحتاج كل مريض إلى معرفته⁴⁷

- تقييم المرض وسبب وصف الدواء
- اسم الدواء
- الفرض
- لعلاج المرض و/أو
- لتفريغ الأعراض، أي ما أهمية الدواء، سواء تمكّن المريض من الحكم على نجاعته أو عندما يمكن توقّع حدوث المنفعة.
- كيف يتناول الدواء ومتى؟
- ما العمل عندما تفقد جرعة دوائية، وهل يمكن فعل شيء بهذا الخصوص؟
- ما المدة المطلوبة المحتملة لاستعمال الدواء؟
- كيف تميّز الآثار الضائرة وما ينبغي فعله حيالها، متضمنة التأثيرات على قيادة السيارة؟
- أي تأثير مع الكحول أو الأدوية الأخرى.

47 بعد Drug and Therapeutics Bulletin (1981) 19: 73. Patient information leaflets غداً صرف الرزمة الأصلية أو علبة المريض patient pack هو الطبيعي في الدول المميّزة اقتصادياً، أي يتلقّى المريض علبة /رزمة غير مفتوحة، مثل ما غادرت المصنع تماماً. تحتوي هذه الرزمة على وُريقات معلومات المريض (PIL) patient information leaflets (لهذا يُزوّد مع أي تكرار للوصفة). يُعيّن محتواها على نحو متزايد بوساطة سلطة منظمة. وتُعَدّ المتطلبات شاملة لحماية كل من المصنّع والسلطة المنظمة في هذا العصر النزاع إلى رفع الدعاوى، وهذا ما يُضعف بعض الشيء من محابة المريض لورقيات معلومات المريض PIL. لكن يبيّن الدراسات أن المرضى المتلقين لهذه الُورقيات أكثر رضاً ممّن لا يتلقونها. ويحتاج الأطباء إلى نسخ من هذه الُورقيات ليتمكنوا من مناقشة مرضاهم القارئ لها (وغير القارئ).

عن ميعات تناول الدواء وبالجرعة الصحيحة، وإلى المدى الذي تنقاد معه حياتهم بوساطة هذه الغاية وحدها.

تقييم امتثال المريض Evaluation of patient compliance لا يبدو أن مجرد سؤال المرضى عن تناولهم الدواء وفقاً للتعليمات، يوفر بينةً يعول عليها⁵⁰؛ فمن الممكن حدوث شيء ما يُخلل بالامتثال، ويفترض أن هذا ما يحدث كثيراً. تعتمد تقييمات الامتثال على دراسات تستعمل ضروباً من المقاييس.

يُظهر طلب إحضار حاويات الأدوية إلى الطبيب لِعَدِّ الأقراص أثراً أضعف بكثير من إشعار المريض بحرص الطبيب على امتثاله (وهذا مفيد)؛ فغياب قرص من حاويته لا يعنسي بالضرورة دخول جسمه. ومن جهة أخرى، وعلى الرغم من معرفة ممارسة الخدعة عمداً بوساطة المرضى، فإن المحافظة الفعالة على نجاح الخدعة لمدد طويلة تتطلب جهداً يفوق قدرة معظم المرضى الميالين لفعل كهذا. ينطبق هذا الشيء على استعمال نُظُم تقدير الجرعات المرصودة (monitored-dosages system) (ومثال ذلك، العُلبُ المقسّمة compartmented boxes كميّات للذاكرة وعلى استعمال الحاويات الالكترونية التي تُسجّل أوقات فتحها.

توفّر بعض التأثيرات الديناميكية الدوائية، ومثال ذلك سرعة القلب hart rate مع مُخَصِّرِ المُسْتَقْبَلَاتِ الأدريني - البيتا beta-drenoceptor blocker سمةً فيزيولوجية تشير إلى وجود الدواء في الجسم.

الامتثال أثناء تطوير دواء جديد

Compliance in new drug development

يمكن لعدم الامتثال المكتشف أو غير المكتشف أن يُبطل التجارب العلاجية (التي ينبغي رصدها باستمرار). يمكن أن

⁵⁰ لاحظ أبقراط (القرن الخامس قبل الميلاد) كذب المرضى فيما يتعلق بالامتثال. قد يكون أسلوب سؤال المريض هاماً، ومثال ذلك، قد يعطى السؤال "هل كنت قادراً لتناول الأقراص؟" إجابة صادقة، في حين أن السؤال "هل أخذت الأقراص؟" قد لا يعطي الإجابة الصادقة، فقد يُفهم السؤال الأخير من قِبَل المريض بانطوائه على انتقاد شخصي (Pearson 1982 British Medical Journal 285: 757).

المعالجة بالإشراف المباشر Directly observed therapy

(DOT): (حيث يُشرف شخص معرّف عليه، على كل جرعة). إضافةً للمناطق التي يوجد فيها اهتمام واضح بالمرضى المُشرف عليهم، ومثال ذلك الأطفال، وتُطبّق المعالجة بالإشراف المباشر (وتُفرض) عندما يشكّل المرضى غير المتعاونين الطلقاء مصدر خطر على المجتمع، ومثال ذلك التدرّن المقاوم للعديد من الأدوية multiple-drug-resistant.

كان المثال الجدير بالملاحظة عن عدم الامتثال رجلاً عمره 71 عاماً حاول الانتحار ووجِدَ في منزله 46 زجاجة تحتوي 658 10 قرصاً. وبين تحليل وصفاته الدوائية توفّر تناوله 27 قرصاً مختلفة النوع وعلى مدى 17 شهراً⁴⁸.

تجري من وقت لآخر حملات اجتماعية في إحدى المناطق لجمع كل الأدوية الزائدة عن حاجة المنازل. وعادةً ما يُطلب من العموم تقديم الأدوية إلى صيدلياتهم المحلية. ففي إحدى مدن المملكة المتحدة (تعداد سكانها 600000) جرى تسليم 500000 وحدة دوائية صلبة (أقراص، كبسولات،...) باليد (أنظر تكلفة الفرصة)؛ إلا أن مثل هذه الكميات تُسببت في مشكلات محلية بسبب هذا التصرف المُبدّد للمأمونية.

العوامل غير الهامة في الامتثال: العمر⁴⁹ (عدا الأعمار المتطرفة)، والجنس gender، والذكاء (عدا نقصه المتطرف) والمستوى الثقافي (احتمال).

الامتثال الزائد Overcompliance قد يتناول المريض

(أكثر من 20%) زيادة عن الدواء الموصوف، وربما يزيدون الجرعة بمقدار 50%. يُعدّ الامتثال الدقيق هاماً في الأمراض ذات التدابير المتكررة أو المعقدة، مثل الزرق glaucoma حيث تكون الرؤية sight في موضع الاختطار، وثمة أمثلة عن مرضى موسوسين في تنفيذ تعليمات أطبائهم الشديدة إلى درجة أنهم يراقبون الساعة في حال من القلق anxiety لتفادي أي انحراف

⁴⁸ Smith SE et al 1974 Lancet 1:937.

⁴⁹ ولكن، كثيراً ما يتناول المستون عدداً من الأدوية - العامل الرئيسي لعدم الامتثال - لهذا يُعدّ رصد الامتثال في هذه الفئة العمرية هاماً على نحو خاص. يتلقى الشخص من الفئة العمرية فوق الستين عاماً (المملكة المتحدة) دوائين أو ثلاثة وسطياً.

يؤدي التأثير المُخَفَّف لعدم الامتثال غير المكتشف (زيادة الجرعات الموصوفة) في محاولات تطوير دواء جديد إلى التوصية (الترخيص) بالجرعات العالية على نحو غير ملائم مبدئياً (مع سمية toxicity بعد التسوق، بحالة الممثلين الجيدين)، مما يوجب إنقاص الجرعة المعيارية حالاً (ربما يكون هذا مع بعض الأدوية المضادة للالتهاب الالاستيرويدية الجديدة).

امتثال الطبيب DOCTOR COMPLIANCE

امتثال الطبيب هو مدى وفاء سلوك الأطباء لواجبهم المهني:

- أن لا يكون مهملاً.
- تبني التقدم الحديث عندما يُرهن على نحو كافٍ (الذي عادةً ما يتباطأ به الأطباء).
- الوصف المضبوط⁵¹.
- إخبار المرضى بما يحتاجون إلى معرفته.
- الحذر، أي إدراك أهمية فعل وصف الأدوية.

تبين في إحدى الدراسات في مستشفى جامعي يتوقع أن يكون رفيع المعايير وجود خطأ في استعمال الدواء (في الجرعة، والتكرار، وطريق الإعطاء) في 3% من الوصفات وخطأ في كتابة الوصفات (في ما يتصل بالتعليمات المعيارية للمستشفى) مقداره 30% وكان العديد من هذه الأخطاء تافهاً، ولكن كان العديد منها بسبب إعطاء جرعة مفرطة overdose، أو بسبب تأثيرات دوائية خطيرة أو بسبب معالجة منقوصة undertreatment.

ويُنت دراسات المستشفيات الأخرى وجود معدلات مغلوطة في إعطاء الدواء تقارب 15 - 25% ترتفع بسرعة عند إعطاء أربعة أدوية أو أكثر معاً، كما هي الحال غالباً؛ تُبين الدراسات على المرضى الداخليين inpatient في المستشفى أن

⁵¹ تتضمن المصنوعة مسؤولية قانونية: كتب أحد الأطباء إنتال Intal (صوديوم كروموجلليكيت sodium cromoglycate) لمرضى ربوي asthmatic: قرأها الصيدلي إندرال Inderal (بروبرانولول propranolol) فمات المريض. أنظر أيضاً، أسماء الأدوية.

تلقّي كل مريض لحوالي ستة أدوية، وما يصل إلى 20 دواء أثناء الإقامة، ليس بالنادر. لم يؤثر توفير المعلومات (عن مضادات الميكروبات) على وصف الدواء، ولكن سؤال الأطباء على نحو لطيف تبرير وصفاتهم أدى إلى هبوط ملحوظ في وصف الدواء غير الملائم.

وكملاحظة أشد قسوة، لا يمكن إنكار الإهمال الذي حدث في السنوات الأخيرة، حين أعطى الأطباء أدوية لاستعمالات تبين أنها خاطئة في ما بعد باعتراف الجميع (ومثال ذلك، في طريق الإعطاء و/أو الجرعة)، فأُتهموا بالقتل غير المتعمد⁵² manslaughter ثم أُدينوا. فكتب زملائهم المصدومين بما حدث في المنشورات الطبية مقدّمين تعاطفهم مع زملائهم، وغالباً ما يكونون من حديثي السن، وزملاء دراسة؛ "ذاهباً أنا، لكن إلى حيث رحمة الله"⁵³ There, but for the grace of God, go I. لكن استحابة عموم الناس لم تكن بالودّية. ولقد وضع الأطباء أنفسهم في المقدمة كمهنيين مدرّبين يقدّمون خدمة مسؤولة، وذوي استعداد مؤهل تجاه الأدوية التي من حقهم القانوني وصفها. وينزع الناس عامةً وعلى نحو متزايد إلى مطالبة الأطباء بملازمة هذه الأمانة، ويطالبوهم بانتزاع الجزء⁵⁴ حين يفشلون على نحو خطير.

عندما لا تعرف الدواء، اكتشف ذلك قبل أن تستعمله، أو هيئ نفسك لعقائيل شخصية، قد تكون خطيرة جداً، وعلى نحو متزايد.

⁵² يعد القتل غير المشروع في الأحوال التي لا يوجد فيها مقدار من القتل العمد (الذي يتطلب نية القتل)، ومثال ذلك، حدوث الوفاة بوساطة الإهمال، لكنه أشد خطراً على نحو كبير من مجرد عدم الرعاية؛ التهور، وتنقض واجب الرعاية القانونية.

⁵³ يعزى هذا القول إلى John Bradford وهو كاهن إنكليزي ومضحي في سبيل الدين (القرن السادس عشر)، أثناء رؤيته للمجرم المدان بمرّة.

⁵⁴ وصف أحد الأطباء إيزو سوربيد دي نيتريت 20 isosorbide dinitrate ملغ كل 6 ساعات فصّرّف له الصيدلي بسبب خط اليد غير المقروء فيلودين felodipin وبالجرعة نفسها (الجرعة اليومية العظمى للفيلودين 10 ملغ). فمات المريض وأمرّت المحكمة الطبيب والصيدلي بدفع تعويض قيمته 450000 دولار أمريكي (\$) إلى أسرة المرنّي Charatan F 1999 British Medical Journal 319: 1450

إنقاص الجرعة Underdosing

وُثِّق استعمال الجرعات الدوائية دُوِّين المثلى suboptimal في الأمراض الخطيرة مع التفريط بشيء من النجاعة efficacy في سبيل تجنب الآثار الضائرة الخطيرة. يؤثر هذا ولا سيما في الأدوية ذات النسب العلاجي therapeutic index المنخفض (أنظر النسب Index)، أي عندما تتقارب مجالات الجرعة المؤثرة والجرعة السامة من بعضيهما أو حتى تتراكب overlap، ومثال ذلك، الهيبارين heparin، والأدوية المضادة للسرطان، ومضادات المكروبات الأمينوغليكوزيدية. إن ضبط الجرعة في هذه الحالات وحصول المنفعة العظمى بأدنى اختطار، يتطلبان المعرفة والانتباه.

الأهمية السريرية للجرعة (أو الجرعات) المحذوفة

The clinical importance of missed dose (s)

يحذف المرضى، وحتى أصحابهم ضميراً جرعة أو جرعات أحياناً. ولذا ينبغي إخبار المرضى فيما إذا كان تصرفهم خطيراً وما ينبغي عمله تجاهه إذا ما حدث شيء.

الجرعات المحذوفة

- نقص النجاعة (المَرَضُ الحادّ acute)
- الانتعاش resurgence (المرض المزمن chronic)
- الارتداد rebound أو متلازمة الامتناع أو السحب withdrawal syndromc.

يتعلّق نقصان النجاعة بالخواص الحرائكية الدوائية للأدوية. فبعدَ الهبوط العابر في تركيز البلازما دون المستوى العلاجي المعروف شأناً بسيطاً مع بعض الأدوية ذات العمر النصفى $t_{1/2}$ القصير. وقد تعد الأمور معقدة مع أدوية أخرى، مثل الشفاء recovery من آليات استتباب الارتجاع السلبي negative feedback homeostatic mechanisms، ومثال ذلك ستيرويدات قشر الكظر adrenocortical steroids. وقد لا ينحدر التأثير العلاجي بالتوازي مع تركيز البلازما، وقد تُعدّ الجرعة المحذوفة المفردة من بعض الأدوية هامة، ومثال ذلك مانعات الحمل الفموية oral contraceptive، يمكن حذف العديد من جرعات الأدوية الأخرى (ذات العمر

النصفى الطويل) قبل حدوث أي انحدار خطير في النجاعة، ومثال ذلك، الثيروكسين (ليفوثيروكسين).

تعد هذه الاعتبارات الحرائكية الدوائية معقدة وهامة، وينبغي وضعها بالحسبان بوساطة مصنّعي الدواء، وباستنباط جداول تقدير الجرعات dosage وغير صحائف معطيات معلوماتية Information Data Sheets. وهكذا ينبغي أيضاً أن تكون غاية المصنّعين إعطاء جرعة أو اثنين في اليوم (لا أكثر) وقد أُنجز ذلك على نحو أفضل عموماً مع الأدوية ذات العمر النصفى الطويل نسبياً للتأثير البيولوجي، أو تستعمل مستحضرات الإطلاق المديد عندما يكون العمر النصفى للتأثير البيولوجي قصيراً.

وقد تحدث متلازمة الانقطاع Discontinuation syndrome (نكسة recurrence المرض، متلازمة الارتداد rebound أو الامتناع withdrawal) بسبب ضروب من الآليات (أنظر الفهرس Index).

الأدوية الغُفْلُ Placebo medicines

الغُفْلُ⁵⁵ هو أي مكوّن علاجي يخلو من الفعالية البيولوجية النوعية تجاه الحالة التي تُعالج.

تستخدم الأدوية الغُفْلُ لغايتين:

• كشاهد control في التقييم العلمي للأدوية (راجع التجارب العلاجية).

• منفعة المريض أو إرضائه، لا بوساطة الأفعال الفارماكولوجية، بل بالوسيلة النفسية.

تملك جميع المعالجات مكوّنًا سيكولوجياً، إما ساراً (أثر الغُفْلُ) أو مغيظاً أحياناً (أثر الغُفْلُ السلبي أو الضار⁵⁶ nocebo).

يُعدّ الدواء الغُفْلُ سواغاً vehicle للشفاء بالإيماء، ومن المدهش أن يكون ناجحاً عادةً، ولو استخدم على نحو

⁵⁵ كلمة لاتينية: الغُفْلُ placebo، ساكون مَرَضٍ ومقبول.

⁵⁶ من اللاتينية: الغُفْلُ الضار nocebo. سَأْخَرُ؛ إن هذا المصطلح قليل الاستعمال.

متقطع⁵⁷. وتحمل جميع المعالجات أثر العقل: أي المعالجة الفيزيائية، المعالجة النفسية psychotherapy، المعالجة الجراحية وإدخال المريض في تجربة علاجية، حتى شخصية الطبيب وأسلوبه؛ لكن استقصاء التأثير يعد أسهل بكثير مع الأدوية، فكثيراً ما تُصنع أدوية فعالة وأخرى خاملة متماثلة شكلاً بحيث يمكن حينئذ إجراء المقارنة حول تأثيرها.

يعد الاستعمال المتعمد للأدوية كعقل اعترافاً للطبيب بفشله. ولكن كثيراً ما تكون الإخفاقات محتومة، فلا يجزئ إدانة استعمال الأدوية العقل دائماً.

المتفاعل - مع العقل placebo reactor هو الفرد المبلّغ عن تبدلات في الحالة الفيزيائية أو العقلية بعد تناوله مادة خاملة دوائياً.

يعد المتفاعلون مع العقل Placebo-reactors أناساً يسهل التأثير عليهم بالإحاء أو بأفكار الآخرين وهم ميالون للاستجابة التحيزية لأي معالجة. وقد ضللوا الأطباء في القيام بالمطالبات العلاجية المغلوطة.

أما المتفاعلون سلباً Negative reactors، فهم الذين تنشأ لديهم آثار ضائرة جراء إعطائهم العقل، وهم موجودون لكنهم قلة والحمد لله.

تستجيب حوالي 35% من العلل الفيزيائية و40% من الأمراض النفسية للعقل. فتفاعل العقل صفة غير ثابتة؛ قد يستجيب الشخص مرة واحدة في موقف واحد ولا يستجيب

⁵⁷ وفقاً لما توضحه الرواية التالية لدليل الجبال المقدس: اكتشف الحادث صبياً عمره 15 عاماً تُكَبَّد إصابات بالرأس وكسراً شديداً في الساق. ولم تتوفر مساعدة الطائرة المروحية فاضطررنا لحمله بواسطة النقالة إلى أقرب سيارة لاندروفر (على بعد عدة أميال) ومن ثم ملاقة سيارة الإسعاف.

كان الصبي في ضائقة شديدة أثناء إجلاله الطويل الأمد فأعطيناه إنتونوكس Entonox (مزيج من أكسيد النيتروز والأكسجين، 50% لكل منهما) بكمية ضئيلة جداً حيث كان لدينا أسطوانة صغيرة واحدة فقط. فكان يشعر بتحسّن ملحوظ مع كل جرعة يستنشقها من الأنترنوكس (كل 20 دقيقة تقريباً) وبعد حوالي 7 ساعات وضعناه أخيراً على نحو مأمون في سيارة الإسعاف لنقله إلى المستشفى.

اكتشفنا عند ذهابنا لاستبدال الأنترنوكس أن الاسطوانة لا زالت مملوءة بالغاز تماماً بسبب عيوب في المعدات. لم يوجد شك أن شعور الصبي بتفريغ الأم راجع لاعتقاده باستنشاق الأنترنوكس.

في وقت آخر في ظروف مختلفة. يوجد بعض الاتساق في نمط الشخص النزاع للتفاعل مع أي مداخلية علاجية. فقد بينت الاختبارات النفسية في إحدى الدراسات على طلاب الطب أن من تفاعل مع العقل يميل لأن يكون منبسط النفس، واجتماعياً، وأقل سيطرة وثقة بالنفس، وأكثر تبجيلاً لمعلمه، وأكثر إدراكاً لوظائفه المستقلة autonomic functions وأكثر عصائية neurotic مقارنة مع زميل الدراسة الذي لم يتفاعل مع العقل ضمن الشروط الخاصة بالتجربة.

ولا بد من التأكيد بأنه ينبغي لجميع متناولي الأدوية أن يدركوا بأن مواقفهم من المعالجة تؤثر كثيراً على النتيجة. فقد يمتنع الشك غير الضروري بالدواء من إنجاز تأثيره، وقد تؤيد الحساسية enthusiasn أو الفتنة الزائدين أفعال الدواء.

تعد المقويات Tonics من الأدوية العقل. وتُعرف بأنها المواد التي يُؤمل منها القوة وزيادة الشهية appetite للمضعفين بفعل المرض، البؤس وإفراط الاستمتاع في اللعب أو العمل، أو بسبب القصور الفيزيائي أو النفسي، بحيث لا يستطيع هؤلاء الأشخاص مواجهة كروب الحياة. ويعد الملمح الرئيسي لمثل هذا الضعف غياب أي عيب defect مُميز ومحدّد بحيث يوجد له دواء معين. ولما كانت المقويات من الأدوية العقل، فيجب أن تكون خالية من الأذى⁵⁸.

اقتصاديات الأدوية Phamacoeconomics

لا تستطيع، حتى أكثر المجتمعات ثراءً توفير شهية مواطنيها تجاه الرعاية الصحية، بالاعتماد على احتياجاتها الحقيقية ورغبتها والتوقعات منها (غير واقعية عادةً). وتعدّ موارد الرعاية الصحية مُرشّدة⁵⁹ بطريقة ما أو

⁵⁸ تتضمن المقويات (المُرخصة) المتاحة في المملكة المتحدة: مزيج الجنطيان Gentian، المسني (أو القلوي) (الجنطيان، مادة طبيعية نباتية مرّة، وحمض الهيدروكلوريك HCl المُخفّف أو بيكربونات الصوديوم): لايتون Labiton (ثيامين thiamine، كافيين، وكحول، جميعها في جرعة صغيرة).

⁵⁹ يستعمل المصطلح ترشيد rationing هنا ليتضمّن الحصة من الأولويات وكذلك المحتفظ الفعلي من الموارد (الأدوية، في هذه الحالة).

المحاولات المبررة للمساواة.

كتب أحد علماء اقتصاديات الصحة⁶⁰:

إن أسلوب علماء الاقتصاد في تقييم المعالجات الدوائية هو النظر إلى مجموعة من المرضى المصابين باضطراب خاص وإلى مختلف الأدوية التي يمكن استعمالها لمعالجتهم. ومن ثم تراعى تكاليف هذه الأدوية المختلفة مع بعض التكاليف المتعلقة باستعمالها (على نحو متصل مع تكاليف عدم إعطاء دواء) بدلالة أثر ذلك على الحالة الصحية (المحافظة على الحياة وجودتها) وأثر هذا أيضاً على التكاليف الأخرى للرعاية الصحية (مثال ذلك، رسوم الإدخال "القبول" إلى المستشفى، والحاجة إلى أدوية أخرى، واستعمال إجراءات أخرى).

يُوصَف علماء الاقتصاد عادةً بأنهم يرغبون بالتركيز على التكلفة، في حين أنهم يرون كل شيء بدلالة التوازن بين التكاليف والمنافع.

ثمة أربعة مفاهيم اقتصادية Four economic concepts

ذات أهمية خاصة في ذهن كل طبيب يحمل القلم ليصف الدواء، أي ليرزّع الموارد.

- تعني تكلفة الفرصة *Opportunity cost* التكلفة التي يُضْحَى بها بغية تنفيذ مساق محدد من الفعل، أي التكاليف هي منافع سابقة في مكان آخر. وعندما يُنفق المال على وصف الدواء، فإنه لا يتاح لغاية أخرى؛ يمكن النظر إلى الإسراف في وصف الأدوية كتحدٍ لمن هم في حاجة أمس، مثل المواطنين المعاقين عقلياً الموضوعين في مؤسسة institutionalized mentally handicapped citizens المنتفعين من الموارد الزائدة في أي مكان.

- يتعلق تحليل المردود *Cost-effectiveness analysis* بطريقة إنجاز غرض ما بتكلفة مالية في حدها الأدنى، ومثال ذلك، الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي venous thromboembolism بعد الجراحة بوساطة الهبارينات، أو الوارفارين، أو الأسبرين، وتطبيق ضغط هوائي خارجي external pneumatic compression. يتضمن التحليل تكلفة ما يلي: المواد والآثار الضائرة، وأي اختبارات، وزمن التمريض والتطبيب، وفترة الإقامة في المستشفى (التي قد

بأخرى، إما وفقاً للسياسات الاجتماعية الوطنية أو وفقاً للفرد. ويعد الجدَل حول الإمداد supply جدلاً حول شكل الترشيد الذي ينبغي اتخاذه وليس حول وجوبه؛ عندما يتوجب أن يكون ظاهراً أو مخفياً (عن العموم).

يقوم الأطباء بوصف الدواء ويقوم المرضى باستهلاكه، ويدفع فريق ثالث (الحكومة وشركات الضمان) على نحو متزايد عالمياً، الفاتورة من المال الذي يحصلون عليه من أعضاء يعارضون الصحة على نحو متصاعد، ومن العموم.

ينشغل مشترون الرعاية الصحية الآن ببذل جهود ضخمة لاحتواء تكاليف الدواء ضمن نطاق ضيق دون إفساد جودة الرعاية الصحية (كما نأمل)، أو من دون تخريب تطوير الأدوية الجديدة المفيدة (وبعد هذا مكلفاً على نحو باهظ وعملية طويلة الأجل). يمكن إنجاز ذلك بنجاح فقط مع إتاحة المعطيات التي يعمل عليها حول التكاليف والمنافع، وكلاهما مطلق ونسبي. لا تكمن صعوبات توليد مثل هذه المعطيات أثناء التطوير فقط، ولكن فيما بعد ضمن الاستعمال الفعلي، حيث تكون ضخمة يجري التوجه لها من قبل مهتمين من نوع خاص وهم علماء اقتصاديات الصحة the health economists.

علم الاقتصاد Economics هو علم توزيع الثروة والموارد. لا يستطيع الأطباء الوصافين للدواء، الذين أخذوا على عاتقهم واجباً تجاه المجتمع والمرضى وأنفسهم، الهروب من الاكتئاب في علم الاقتصاد.

غرض علماء الاقتصاد The economists' objective

الغرض هو قابلية تعريف الاحتياجات بحيث يمكن نشر الموارد المتاحة بما يتفق مع الأولويات الموضوعية بوساطة المجتمع، مما يولي الاهتمام في المساواة بين أعضائه. والسؤال هو، كيف يجب توزيع الموارد بالانساق مع وجود النزاعات القوية غير المنتظمة بين المهنيين وجميعيات المرضى ومجموعات الضغط العمومية - ولا شك بأن جميعها مخرصة نحو حالات مستحقة من نوع واحد أو آخر، لكن لا أحد منها يستطيع النظر إلى المشهد بأكمله؛ أو كيف يجب القيام بالتقييم المخطط الذي يسمح بتوزيع الموارد على أسس بعض

⁶⁰ وهو الأستاذ Prof Michael Drummond.

تزيد من تكلفة الدواء على نحو كبير).

• يعد تحليل فائدة التكلفة *Cost-benefit analysis* معنياً بمسائل (إلى حد ما) مثل متابعة الأغراض والسياسات؛ لهذا يعد فعالاً على نحو أوسع من تحليل التكلفة الفعلية ويضع القيم النقدية بدلالة جودة الحياة وكميتها (مدتها).

• يعد تحليل منفعة التكلفة *Cost-utility analysis* معنياً بالمقارنات بين البرامج، ومثال ذلك، المعالجة الدوائية في الفترة المحيطة بالولادة *antenatal* المنقذة لحياة الولدان أو عملية استبدال الورك *hip* التي تحسّن حركة رجلٍ عمره 60 عاماً. فمن الممكن وضع مثل هذه النتائج المختلفة على الأسس للمقارنة بدلالة سنوات العمر المصححة باحتساب جودة الحياة ذاتها *quality* (انظر لاحقاً).

ثمة مقياس مرتبط بما سبق وهو تحليل تقليل التكلفة إلى حدها الأدنى *cost-minimisation analysis* الذي يوجد البرامج الأدنى تكلفةً من بين البرامج التي تُظهر أو يُفترض أن لها منفعة معادلة. ويتطلب التحليل الاقتصادي قياس كمية الحياة وجودها. إن قياس كمية الحياة سهل، أما قياس جودتها فصعب.

جودة الحياة *Quality of life*

يتألف كل مناهج قياس منفعة المعالجة في إنقاذها للحياة أو إطالتها، أي، لمتوسط العمر المأمول: فتقاس كمية الحياة (بالسنوات). ولكن من الواضح الآن إمكانية إطالة الحياة التي تصاحب مع انخفاض جودتها إلى حد تعدد فيها إطالة الحياة ليس بالأمر المثير. لذا لا بد من امتلاك وحدة *unit* لقياس الصحة بحيث تشارك كمية الحياة مع جودتها ممّا يسمح ببناء الأحكام الفردية والاجتماعية على أسسٍ أصحّ من مجرد الحدس *intuition*. وقد ابتكر علماء الاقتصاد سنوات العمر المصححة باحتساب جودة الحياة *quality-adjusted life-year* (QALY) لتلبية هذه الحاجة؛ وتعدّل تقييمات متوسط العمر المتوقع وفقاً لتقييمات جودة الحياة.

تملك جودة الحياة أربعة أبعاد أساسية⁶¹.

1. الحركة الفيزيائية

2. التحرّر من الألم أو الضائقة *distress*

3. القدرة على الرعاية الذاتية

4. القدرة على الانشغال في العمل الطبيعي والتأثرات الاجتماعية.

تطوّر أسلوب قياس جودة الحياة بوساطة الاستبيان *questionnaire* عن قياس ما يدركه الشخص على أنه صحّة شخصية. وتكرّر التقييمات باستمرار لتوفير تقييم مُحسّن لمنافع الأدوية ومخاطرها على الفرد والمجتمع. يُعدّ التأكيد على أن هذه المشقة تكفي لاتخاذ قرارات تخصيص الموارد بين فئات المجتمع تحدياً، على سبيل المثال: بين الغني والفقير؛ وبين المثقف وغير المثقف، وبين الكبير واليافع، وكذلك بين مجموعات المصابين بأمراض متباعدة جداً. وتعد جودة الحياة ببساطة مظهراً رئيساً لما يُدعى بتتجات البحث.

المداواة الذاتية *Self-medication*

كثيراً ما نقول بأن صحتنا ليست على ما يرام، ويتباين هذا مع المجتمع ومع الظروف الثقافية. وكثيراً ما يختار الناس أعراضاً *symptoms* وشكاوى *complaints* وكثيراً ما يرغبون باتخاذ فعل علاجي أيضاً. فقد بيّنت إحدى الدراسات على البالغين *adults* المختارين عشوائياً من مجتمع ضخم أن لدى كل 9 من أصل 10 شكوى واحدة أو أكثر في الأسبوعين السابقين لمقابلتهم؛ وبينت دراسة أخرى على نساء ما قبل الإياس *premenopausal* حدوث عَرَض *symptom* في كل يوم من أصل ثلاثة أيام؛ جرى تناول الدواء في ما بنوف عن نصف الوقوعات *occurrences* في كلا الدراستين.

المداواة الذاتية وحقوق المستهلك

يزداد وعي المستهلكين والمثقفين وتقتهم بحقوق المستهلك الخمسة (نستور الأمم المتحدة) وهي:

- الإثابة (لمجال عرض من المنتجات).
- الاختيار (التقييم الذاتي).
- المعلومات (التي يعتمد عليها الاختيار).
- التصحيح (عندما تسير الأشياء خطأ).
- المأمونية (ملاءمة استعمال المنتج).

⁶¹ Williams A 1983. In: Smith GT (ed) Measuring the social benefits of medicine. Office Health Economics, London.

- تعتمد مأمونية المداواة الذاتية - Safety in self-medication (متطلبات التجاوز) على أربعة بنود:
- الدواء وخصائصه المتأصلة inherent، وجرعته ومدة استعماله، التي تتضمن قدرته على إحداث الاعتماد dependence.
- استنباط التركيبة formulation دون إجراء محاكمة منطقية ذهنياً، ومثال ذلك، الجرعة المنخفضة.
- إتاحة المعلومات information لجميع المشتريين (مطبوعة) ومراجعتها على نحو دقيق جداً (بوساطة فئة من مُستعملي كل دواء) لكسب ودّ مُستعمل الدواء ويجب أن تكون كافية لمجال عريض من الثقافات والقدرات الفكرية.
- امثال المريض.

ينبغي أن يدرك الأطباء الأهمية المتزايدة للسؤال عن المداواة الذاتية أثناء أخذهم لتاريخ الدواء drug history.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Barach P, Small S D 2000 Reporting and preventing medical mishaps: lessons from non-medical near miss reporting systems. British Medical Journal 320: 759-763.
- de Craen A et al 1996 Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and their effectiveness. British Medical Journal 313: 1624-1626
- Editorial 1988 When to believe the unbelievable. Nature 333: 787 A report of an investigation into experiments with antibodies in solutions that contained no antibody molecules (as in some homeopathic medicines). The editor of Nature took a three-person team (one of whom was a professional magician, included to detect any trickery) on a week-long visit to the laboratory that claimed positive results. Despite the scientific seriousness of the operation it developed comical aspects (codes of the contents of test tubes were taped to the laboratory ceiling); the Nature team, having reached an unfavourable view of the experiments 'sped past the [laboratory] common-room filled with champagne bottles destined now not to be opened'. Full reports in this issue of Nature (28 July 1988), including an acrimonious response by the original scientist, are highly recommended reading, both for scientific logic and

يأمل المستهلكون (المرضى) الجُدد اتخاذ دور أكبر في صيانة صحتهم الذاتية وعادةً ما يعدّون مؤهلين لتدبير العِلَل (غير المصحوبة بمضاعفات uncomplicated) المزمنة chronic والناكسة recurrent (لا مجرد الأعراض القصيرة الأمد) بعد التشخيص الطبي المناسب مع نصيحة مهنية موسمية واحدة فقط، ومثال ذلك، استعمال مُحَصِّرِ المُسْتَقْبَلَةِ H₂، وكورتيكوستيرويد موضعي ومضاد فطريات antifungal، ومانع حمل فسوي. ويُعطَرَن معلومات كافية دون قصد وعلى نحو قابل للفهم فيسَلِّمُوا بعدم ملائمة زيارتهم إلى الطبيب لشعورهم بإمكانية تدبّر أنفسهم علاجياً وعلى نحو صحيح.

تؤدي استقلالية المستهلك الزائدة إلى إرضاء ما يلي:

- المستهلكين (كما سبق)،
- الحكومات (فاتورة دوائية أخفض)،
- الصناعة (أرباح)،
- الأطباء (إنقاص عبء العمل).

تُقيّم الصناعة الصيدلانية وتتحمس إلى إمكانية امتداد استعمال المداواة الذاتية لجميع الأمراض القابلة للعلاج ذاتياً وعلى نحو كامل، وإلى إمكانية تجنّب 100 - 150 مليون استشارة ممارس عام سنوياً (يبلغ عدد السكان في المملكة المتحدة 57 مليون نسمة). ولكن تُضاف أيضاً التكاليف إذ يوسّع الصيادلة مسؤولياتهم في تزويد المعلومات.

يزداد تَقَبُّلُ السلطات المنظمة لتبديل الأدوية بوصفة prescription-only medicines (POM) الباقية حتى الآن، لِصَالِحِ المداواة الذاتية (المتاحة دون وصفة over-the-counter, OTC, sale بواسطة الصيدليات (P) pharmacies أو سوق التجزئة (البيع العام). فتُعَرَفُ العملية على أنها POM-OTC أو "بدالة" POM-P "switch" وتتطلب معايير قاسية من المأمونية.

تُعَدّ المداواة الذاتية ملائمة من أجل:

- التفريغ القصير الأمد للأعراض حيث لا ضرورة للتشخيص الصحيح.
- الحالات غير المصحوبة بمضاعفات لبعض الأمراض المزمنة الناكسة (التشخيص الطبي السابق وإبداء النصيحة).

- British Medical Journal 320: 768–770
- Thomas K B 1994 The placebo in general practice. *Lancet* 344: 1066
- Urquhart J 2000 Erratic patient compliance with prescribed drug regimens: target for drug delivery systems. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 67: 331–334
- Vickers A 2000 Complementary medicine. *British Medical Journal* 321: 683–686
- Vickers A, Zollman C 1999 Homeopathy. *British Medical Journal* 319: 1115–1118
- Volmink J, Matchaba P, Garner P 2000 Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 355: 1345–1350
- Weingart S N et al 2000 Epidemiology of medical error. *British Medical Journal* 320: 774–777
- Zollman C, Vickers A 1999 What is complementary medicine? *British Medical Journal* 319: 693–696 (and other articles in this series).
- for entertainment. See also *Nature* 1994 370: 322
- Ernst E, Thompson J 2001 Heavy metals in traditional Chinese medicines: a systematic review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 70: 497–504
- Ferner R E 2000 Medication errors that have led to manslaughter charges. *British Medical Journal* 321: 1212–1216
- Kleijnen J et al 1994 Placebo effect in double-blind clinical trials. *Lancet* 344: 1347–1349
- Mead T (ed) 1998 Science-based complementary medicine. Royal College of Physicians of London; London
- Meltzer M I 2001 Introduction to health economics for physicians. *Lancet* 358: 993–998 (and subsequent papers in this quintet).
- Moynihan R et al 2000 Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *New England Journal of Medicine* 342: 1645–1650
- Reason J 2000 Human error: models and management.

الملحق 1: نموذج منظمة الصحة العالمية لقائمة الأدوية الأساسية¹

تُمثِّل الأدوية الموسومة * *Drug marked* مثلاً عن مجموعة علاجية معينة، أي يمكن للأدوية الأخرى المختلفة أن تُخدم كبديل، بناءً على خلفيات التكلفة مثلاً.

تستخدم الأدوية التَّممة *Complementary* عندما لا تتاح أدوية القائمة الرئيسية لسبب ما، أو عند وجود حالات طبية استثنائية، ومثال ذلك، المقاومة الجرثومية، والاضطرابات النادرة.

تُهجئة أسماء الأدوية. تستنبط منظمة الصحة العالمية الأسماء الدولية غير مسجلة الملكية الموصى بها *recommen-ded International Nonproprietary Names (rINN)* فتعدّ عالية؛ إذ لا يسبب معظمها أي التباس، ولكننا نُقحِّم أحياناً اسماً أو تهجئة بديلة.

لا يُناقش كل مدخل في هذه القائمة في هذا الكتاب. وبالعكس، قد يعطي الكتاب معالجات دوائية في حالات نوعية مختلفة عن الموجودة في هذه.

نعيد طباعة القائمة الحالية (بالإذن). فعلى الرغم من إنشاء برنامج منظمة الصحة العالمية (تفقيح 1999) لمساعدة الدول الأقل تطوراً على نحو خاص، بأت هذه القائمة هامة وتعدّ دروساً لجميع المجتمعات التي تواجه الآن مُشاكلات في تقديم الرعاية الصحية على نحو ميسور التكلفة اقتصادياً إلى الجميع. ونوصي قراءنا بدراسة هذه القائمة.

قد يُنظر إلى قائمة الأدوية الأساسية على خلفية إتاحة الأدوية المسوّقة في أنحاء العالم. فيجدر بأي مجموعة وطنية أو محلية من العاملين الصحيين الذين يؤمل منهم تقديم كُتب وصفات لتوفيره لحاجات مجتمعاتهم الذاتي، أن يطلعوا جيداً على دراسة الاخراجة الحالية إضافةً إلى المصادر الأخرى.

يصف العمل المرجعي المعياري الرئيسي حوالي 62500 (Martindale 1996 The extra pharmacopoeia. 31st edn., pharmaceutical Press, London) مستحضراً أو مجموعة المستحضرات من 17 دولة مختلفة.

¹ WHO Drug Information Vol 13, No 4, 1999

ملاحظات تفسيرية Explanatory notes

نطبع القائمة كاملة.

* ديازيبام diazepam
* مورفين morphine
* بروميثازين promethazine
2. المسكنات Analgesics، ومضادات الحمى antipyretics، والأدوية المضادة للالتهاب الالتهابي الستيرويدي nonsteroidal anti inflammatory drugs، والأدوية المستخدمة في معالجة النقرس gout، والعوامل المعدلة للمرض المستخدمة في الاضطرابات الروماتيزمية Disease-modifying agents used in rheumatic disorders (DMARDs)

* ليدوكاين lidocaine (لغوكاين lignocaine)
دواء مُتَمِّم COMPLEMENTARY DRUG
إيفيدرين ephedrine (في التحذير التحاكي أثناء التوليد للوقاية من هبوط ضغط الدم).
3.1 المداواة السابقة للجراحة والتهديّة Preoperative medication and sedation والإجراءات القصيرة الأمد for short term procedures
أتروپين atropine
هيدرات الكلورال chloral hydrate

1. المَبْتَنجات (المخدرات) Anaesthetics
1.1 المَبْتَنجات العامة والأكسجين General anaesthetics and oxygen
أثير ether، بَنج anaesthetic
هالوثان halothane
كيتامين Ketamine
أكسيد النيتروز nitrous oxide
الأكسجين Oxygen
* ثيوبنتال thiopental
2.1 المَبْتَنجات الموضعية local anaesthetics
* بوبيفاكين bupivacaine

ليفاميسول levamisole
 * ميبيندازول mebendazole
 نيكلوزاميد niclosamide
 برازيكوانتيل praziquantel
 بيرانتيل pyrantel
 2.1.6 مضادات الفيلاريا Antifilarials
 ثنائي إيثيل كاربامازين diethylcarbamazine
 إيفرمكتين ivermectin
 الدواء المتّمسّم
 سورامين الصوديوم suramin sodium
 3.1.6 مضادات البهارسيات والأدوية المضادة للمثقوبات الأخرى
 Antischistosomes and other antitrematode drugs
 برازيكوانتيل praziquantel
 ثلاثي كلايندازول triclabendazole
 الدواء المتّمسّم
 أوكسامنيكين oxamniquine
 2.6 مضادات الجراثيم Antibacterials
 1.2.6 أدوية البيتّا لكتام Beta lactam drugs
 * أموكسيسيلين amoxicillin
 أمبيسيلين ampicillin
 بنزليل بنسلين البنزاثين benzathine
 بنزليل بنسلين benzylpenicillin
 * كلوكساسيلين cloxacillin
 فينو كسي ميثيل البنسلين
 phenoxymethylpenicillin
 بروكاين بنزليل البنسلين procaine
 بنزليل بنسلين benzylpenicillin
 إستطبابات مقيدة:
 * أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك amoxycillin + clavulanic acid
 سفتازيديم ceftazidime
 * سفترياكسون ceftriaxone
 إيمبينيم + سيلاستاتين imipenem + cilastatin
 2.2.6 مضادات جراثيم أخرى other antibacterials

2.4 نوعية Specific
 أسيتيل سيستئين acetylcysteine
 أتروبين atropine
 غلوكونات الكالسيوم calcium gluconate
 ديفيرو كسامين deferoxamine (ديسيفرو كسامين desferrioxamine)
 ثنائي الميركابتول dimercaprol
 * ميثيونين DL-methionine
 كلوريد الميثيل ثيونين methylthioninium chloride
 (زرققة الميثيلين methylene blue)
 نالوكسون naloxone
 بنسيلامين penicillamine
 حديدك البوتاسيوم potassium ferric سداسي سيانوفرات البلوري المائي hexacyanoferrate (II), 2 H₂O
 (زرققة بروسيا Prussian blue)
 إيديتات الصوديوم والكالسيوم sodium calcium edetate
 نترت الصوديوم sodium nitrite
 ثيوسلفات الصوديوم sodium thiosulfate
 5. مضادات الاختلاج/مضادات الصرع
 Anticonvulsants/antiepileptics
 كربامازيبين carbamazepine
 * ديازيبام diazepam
 إيثوسكسيميد ethosuximide
 سلفات المغنسيوم magnesium sulfate
 فينوباربيتال (فينوباربيتون) Phenobarbital (phenobarbitone)
 فينتوين Phenytoin
 حمض الفالبرويك valproic acid
 الدواء المتّمسّم
 * كلونازيبام clonazepam
 6. الأدوية المضادة للعدوى anti-infective drugs
 1.6 طاردات الديدان Anthelmintics
 1.1.6 طاردات الديدان المعوية Intestinal anthelmintics
 ألبندازول albendazole

1.2 اللاأفيونية المفعول Non-opioids
 والأدوية المضادة للالتهاب الالتهاب الالتهاب الالتهاب
 NSAIDs. حمض أسيتيل ساليسيليك (أسبرين aspirin)
 * إيبوبروفين ibuprofen
 باراسيتامول paracetamol
 2.2 المسكنات الأفيونية المفعول Opioid
 analgesics
 * كودين codeine
 مورفين morphine
 الدواء المتّمسّم
 * بيتيدين pethidine
 3.2 الأدوية المستخدمة لعلاج النقرس
 ألوپورينول allopurinol
 كولتشيسين colchicine
 4.2 الأدوية المعدلة للمرض المستخدمة في الاضطرابات الروماتيزمية
 آزاثيوبرين azathioprine
 كلوروكين chloroquine
 سيكلوفسفاميد cyclophosphamide
 ميثوتريكسات methotrexate
 بنسيلامين penicillamine
 سلفاسالازين sulfasalazine
 3. مضادات الأرجية Antiallergics
 والأدوية المستخدمة في التآق
 anaphylaxis
 كلورفينامين chlorphenamine
 * ديكساميثازون dexamethasone
 إبينيفرين epinephrine (أدرينالين adrenaline)
 هيدروكورتيزون hydrocortisone
 بريدنيزولون prednisolone
 4. الدرياقات والمواد الأخرى المستخدمة في التسمّم Antidotes and other substances used in poisoning
 1.4 لا نوعية Nonspecific
 * الفحم charcoal، عرق الذهب المتشّط activated ipecacuanha

doxycycline دو كيسيكلين
 mefloquine ميفلو كين
 بروغوانيل proguanil (للاستعمال فقط بالتوليف مع كلور كين)
 4.5.6 الأدوية المضادة لداء التكتيسات الرئوية والمضادة لداء المقوسات
Antipneumocystosis and antitoxoplasmosis drugs
 بنتاميدين pentamidine
 بيريمثامين pyrimethamine
 سلفاميثوكسازول + تريمتوبريم sulfamethoxazole + trimethoprim
 5.5.6 الأدوية المضادة للمثقيبات (أ) داء المثقيبات الأفريقي *Antitrypanosomal drugs (a) African trypanosomiasis*
 ميلارسوبرول melarsoprol
 بنتاميدين pentamidine
 سورامين الصوديوم suramin sodium
 دواء مُتَمِّم
 إفلورنثين eflornithine
 (ب) داء المثقيبات الأمريكي (- داء المثقيبات البرازيلي) *American trypanosomiasis*
 بنزنيدازول benznidazole
 نيفورتيموكس nifurtimox
 6.6 منقّر الحشرات (طارد الحشرات)
Insect repellent
 ثنائي إيثيل تولوميد diethyltoluamide
 7. الأدوية المضادة للشقيقة (الصداع النصفي)
Antimigrain drugs
 1.7 لمعالجة الهجمة الحادة **For treatment of acute attack**
 حمض أسيتيل ساليسيليك (أسبرين) acetylsalicylic acid (aspirin)
 إرغوتامين ergotamine
 باراسيتامول paracetamol
 2.7 للوقاية **For prophylaxis**
 بروبرانولول propranolol
 8. الأدوية المضادة للوزم والكابتة للمناعة

4.6 الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral drugs
 1.4.6 دواء مضاد للحلأ (للهربس) *antiherpes drug*
 أسيكلوفير acyclovir
 2.4.6 الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية *antiretroviral drugs*
 نيفيرابين nevirapine
 زيدوفيرابين zidovudine
 5.6 الأدوية المضادة للأولي **antiprotozoal drugs**
 1.5.6 الأدوية المضادة للأميبية والمضادة لداء الجيارديا *Antiamoebic and anti giardiasis drugs*
 دي لوكسانيد diloxanide
 ميترونيدازول metronidazole
 2.5.6 الأدوية المضادة لداء الليشمانيات *antileishmaniasis drugs*
 أنتيمونيوات الميغلومين meglumine
 أنتيمونيوات antimoniate
 بنتاميدين pentamidine
 دواء مُتَمِّم
 أمفوتريسين amphotericin B
 3.5.6 الأدوية المضادة للملاريا (أ) للمعالجة الشافية *antimalarial drugs (a) for curative treatment*
 كلوروكين برماكين chloroquine
 پريماكوين primaquine
 كينين quinine
 الأدوية المتَّمة
 دو كيسيكلين doxycycline
 (للمعالجة فقط بالتوليف مع الكينين)
 ميفلو كين mefloquine
 * سلفادوكسين + بيريمثامين sulfadoxine + pyrimethamine
 استطبابات مقيدة
 ارتيميثر artemether
 أرتيسونات artesunate
 (ب) للوقاية *for prophylaxis*
 كلوروكين chloroquine

* كلورامفينيكول chloramphenicol
 * سيبروفلو كساسين ciprofloxacin
 * دو كيسيكلين doxycycline
 * إريثرو ميسين erythromycin
 * جنتاميسين gentamicin
 * مترونيدازول metronidazole
 حمض الناليديكسيك nalidixic acid
 نثرو فورانتوين nitrofurantoin
 سيكتينومي سين spectinomycin
 * سلفاديازين sulfadiazine
 سلفاميثوكسازول + تريمتوبريم
 sulfamethoxazole + trimethoprim
 تريمتوبريم trimethoprim
 الدواء المتَّمة
 كلورامفينيكول chloramphenicol
 كلينداميسين clindamycin
 استطبابات مقيدة
 فانكوميسين vancomycin
 3.2.6 الأدوية المضادة للحُناط *Antileprosy drugs*
 كلوفازيمين clofazimine
 دابسون dapsone
 ريفامبيسين rifampicin
 4.2.6 الأدوية المضادة للتدرن (المضادة للسُّل) *Antituberculosis drugs*
 إيثامبوتول ethambutol
 إيزونيازيد isoniazid
 بيرازيناميد pyrazinamide
 ريفامبيسين rifampicin
 ستربتومي سين streptomycin
 دواء مُتَمِّم
 تيواسيتازون thioacetazone
 3.6 الأدوية المضادة للفطريات **Antifungal drugs**
 أمفوتريسين amphotericin B
 * فلوكونازول fluconazol
 غريزوفولفين griseofulvin
 نستانين nystatin
 الأدوية المتَّمة
 فلو سيتوسين flucytosine
 يوديد البوتاسيوم potassium iodide

complex ركازة (عوامل التخثر الثاني II
والسابع VII، والتاسع IX، والعاشر X)

12. الأدوية القلبية الوعائية

Cardiovascular drugs

1.12 الأدوية المضادة للذبحة Antianginal drugs

* أتينولول atenolol
ثلاثي نترات الغليسيريل؛ ثنائي نترات
* الإيزوسوربيد isosorbide dinitrate
* فيراباميل verapamil

2.12 الأدوية المضادة لاضطراب النظم

Antiarrhythmic drugs

* أتينولول atenolol
ديجوكسين digoxin
ليدوكاين lidocaine
فيراباميل verapamil
الأدوية المتبعة:

إبينيفرين epinephrine (أدرينالين
adrenaline)

إيزوبرينالين isoprenaline
* بروكايناميد procainamide
* كينيدين quinidine

3.12 الأدوية الخافضة لضغط الدم

Antihypertensive

* أتينولول atenolol
* كابتوبريل captopril
هيدرالازين hydralazine
* هيدروكلورثيازيد
hydrochlorothiazide
ميثيل دوبا methyldopa
* نيفيديبين nifedipine
* ريزيربين reserpine
الأدوية المتبعة:

برازوسين prazosin
* نيتروبروسيد الصوديوم sodium
nitroprusside

4.12 الأدوية المستخدمة في فشل القلب

Drug used in heart failure

* كابتوبريل captopril

المسكنات analgesics

9. الأدوية المضادة للباركنسونية

Antiparkinsonism drugs

* بيبيريدين biperidin
ليفودوبا + *كاربيدوبا
levodopa + carbidopa

10. الأدوية المؤثرة في الدم affecting the blood

1.10 الأدوية المضادة لفقر الدم

Antianaemia drugs

ملح الحديدوز منفرداً ferrous salt
ملح الحديدوز منفرداً + حمض الفوليك
ferrous salt + folic acid
(المضافات التغذوية للاستعمال أثناء الحمل)
حمض الفوليك folic acid
هيدروكسوكوبالامين
Hydroxocobalamin
دواء مُتَمِّم:

* حديد الدكستران iron dextran

2.10 الأدوية المؤثرة في التخثر affecting coagulation

ديزموبريسين desmopressin
هيبارين الصوديوم heparin sodium
فيتوميناديون (الفيامين K₁)
phytomenadione
سلفات البروتامين protamine sulfate
* وارفارين warfarin

11. منتجات الدم وبدائل البلازما Blood products and plasma substitutes

1.11 بدائل البلازما

* دكستران 70 dextran 70
* بولي جيلين polygeline

2.11 أجزاء البلازما للاستخدامات

ألبومين بشري human albumin
دواء مُتَمِّم
* ركازة العامل الثامن factor VIII
concentrate
* سمقد العامل التاسع factor IX

والأدوية المستخدمة في الرعاية المُلطِّفة

Antineoplastic and immunosuppressant drugs and drugs used in palliative care

1.8 الأدوية الكابتة للمناعة

Immunosuppressant drugs

* آزاثيوبرين azathioprine
* سيكلوسبورين cyclosporin (لزرع
العضو organ transplantation)

2.8 الأدوية السامة للخلايا Cytotoxic drugs

أسباراجيناز asparaginase
بليوميسين bleomycin
فولينات الكالسسيوم calcium folinate
كلورامبوسيل chlorambucil
كلوراميثين chlormethine
سيسبلاتين cisplatin
سيكلوفسفاميد cyclophosphamide
سيتارابين cytarabine
داكاربازين dacarbazine
دانوروبيسين daunorubicin
داكتينومايسين dactinomycin
* دوكسوروبيسين doxorubicin
إيتوبوسايد etoposide
فلوروراسيل flurouracil
ليفاميسول levamisole
مركابتوبورين mercaptopurine
ميثوتريكسات methotrexate
بروكاربازين procarbazine
فينبلاستين vinblastine
فينكريستين vincristine

3.8 الهرمونات ومضادات الهرمونات

Hormones and antihormones

* بريدينزولون prednisolone
تاموكسيفين tamoxifen

4.8 الأدوية المستخدمة في الرعاية المُلطِّفة

Drugs used in palliative care

تُضَمَّن هذه الأدوية في الأقسام التصنيفية
المناسبة لنموذج هذه القائمة وفقاً
لاستخداماتها العلاجية، ومثال ذلك،

14. العوامل التشخيصية Diagnostic agents

1.14 الأدوية العينية Ophthalmic drugs

فلوريسئين fluorescein

* تروبكاميد tropicamide

2.14 الأوساط الميائية للأشعة Radio contrast media

* أميدو تريزوات amidotrizoate

سلفات الباريوم barium sulfate

* يوهيكزول iohexol

* حمض الأيوبانويك iopanoic acid

بروبيلودون propylidone (للإعطاء في

الشجرة القصبية فقط)

دواء مُتَمِّم

* يوتروكسات الميغومين meglumine

iotroxate

15. المطهرات Disinfectants and

antiseptics

1.15 مطهرات الجروح Antiseptic

* كلورهيكسدين chorhexidine

* إيثانول ethanol

* يود اليودي فاينيل polyvidone iodine

2.15 مطهرات الأدوات Disinfectants

* مركب ذو أساس كلوري

كلوروكسيلينول chloroxylenol

غلوتارال glutaral

16. مدرات البول Diuretics

* أميلوريد amiloride

* فورسيميد furosemide (فورسيميد

frusemide)

* هيدروكلور ثيازيد

hydrochlorothiazide

سبيرونولاكتون spironolactone

دواء مُتَمِّم

* مانيتول mannitol

17. أدوية السبيل المعدي المعوي

Castrointestinal drugs

infective drugs

* كلوريد الميثيل روزانيلين

methylosanilinium chloride

gentian violet (بنفسجية الخنطيان)

* نيوميسين + * باسيتراسين

neomycin + bacitracin

برمنغنات البوتاسيوم potassium

permanganate

سلفاديازين الفضة silver sulfadiazine

3.13 الأدوية المضادة للالتهاب والمضادة

للحكة Anti inflammatory and

antipruritic drugs

بيتاميثازون betamethasone

* دهن الكالامين calamine lotion

* هيدروكورتيزون hydrocortisone

4.13 الأدوية القابضة Astringent drugs

ثنائي أستات الألمنيوم aluminium

diacetate

5.13 الأدوية المؤثرة على تمايز الجلد وتكاثره

Drugs affecting skin

differentiation and proliferation

بيروكسيد البنزويل benzoyl peroxide

قطران الفحم coal tar

أنثرالين (=anthralin) dithranol

فلوروراسيل fluorouracil

* راتين اليروج podophyllum resin

حمض الساليسيليك salicylic acid

يوريا (=كراميد) urea

6.13 مبيدات الجرب والعنيتات

Scabicides and pediculicides

* بنسزوات البنزيل benzyl benzoate

بيرميثرين permethrin

7.13 العوامل المحصرة لفوق البنفسجية

Ultraviolet-blocking agents

الأدوية التمتمة:

عامل موضعي للحماية من الشمس فعالية

تجاه فوق البنفسجية UVA, UVB, على A

شكل كريم cream، أو دهن lotion، أو

هلامه gel

ديجوكسين digoxin

دوبامين dopamine

* هيدروكلور ثيازيد

hydrochlorothiazide

5.12 الأدوية المانعة للثخثر

Antithrombotic drugs

حمض أستيل ساليسيليك (أسبرين aspirin)

دواء مُتَمِّم

ستربتوكيناز streptokinase

6.12 العوامل الحافظة للشححم lipid

lowering agents

أظهرت مثبطات مُحَثَرَة عَمِيم الإنزيم

هيدروكسي ميثيل الغلوتاريل 3-hydroxy-

3-methy glutaryl Co enzyme-A-

reductase "HMG-Co-A reductase"

(وهي الستاتينات statins) أنها تُنَقِّص وقوع

احتشاء عضل القلب myocardial

infarction stroke ومعدّل

الوفيات mortality (لجميع هذه الأسباب)،

كما تُنَقِّص الحاجة لجراحة مجازة الشريان

التاجي coronary artery bypass. ولما

كان لا يوجد دواء مفرد يُظْهِر أنه أكثر فعالية

على نحو معتد أو أنه أقل ثَمناً بكثير من غيره

في هذه المجموعة، لذا لم يُضْمَن في نموذج

القائمة هذه؛ يجب أن يُقرَّر الدواء لأجل

استخدامه لِمَرْضَى الاختطار المرتفع على

المستوى الوطني.

13. الأدوية المتعلقة بطب الجلد (الموضعية)

Dermatological drugs (topical)

1.13 الأدوية المضادة للفطريات

Antifungal drugs

حمض البنزويك + حمض الساليسيليك

benzoic acid + salicylic acid

* ميكوناзол miconazole

نيوسلفات الصوديوم sodium

thiosulphate

دواء مُتَمِّم

سلفيد السيلينيوم selenium sulfide

2.13 الأدوية المضادة للعدوى Anti-

Insulins and other للسكري
antidiabetic agents
glibenclamide * غليبينكلاميد
insulin حقنة الإنسولين (الذَوَاب)
injection
الأنسولين المتوسط الفعل
intermediate-acting insulin
metformin ميتفورمين

6.18 مُحَرِّضَات الإباضة Ovulation inducers
clomifene * كلوميفين

7.18 البروجسترونات Progestogens
norethisterone نوريثيسترون
دواء مُتَمِّم
أستيات الميڤروكسي بروجسترون
medroxyprogesterone acetate

8.18 الهرمونات الدرقية والأدوية المضادة للدرقية Thyroid hormones and antithyroid drugs
levothyroxine ليفوثيروكسين
potassium iodide يوديد اليوتاسيريم
propylthiouracil بروبيل ثيويوراسيل *

19. المناعيات Immunologicals

1.19 العوامل التشخيصية Diagnostic agents
tuberculin توبركولين
purified protein derivative مُتَقَي
(PPD)

2.19 الأمصال والغلوبولينات المناعية Sera and immunoglobulins
D الغلوبولين المناعي المضاد للمستضد
anti-D immunoglobulin (بشري)
(human)
* الغلوبولين المضاد للكرزاز (بشري)
antitetanus immunoglobulin
(human)
المصل المضاد للزُعاف
antivenom serum
ضِد ذيفان الحَنَاق
diphtheria antitoxin
الغلوبولين المناعي، الطبيعي البشري
rabies * الغلوبولين المناعي لِدَاء الكَلَب

contraceptives

1.18 الهرمونات الكُظْرية والبدائل التخليقية Adrenal hormones and synthetic substitutes
dexamethasone * ديكساميثازون
hydrocortisone هيدرو كورتيزون
prednisolone * بريدنزولون
دواء مُتَمِّم
fludrocortisone فلودرو كورتيزون

2.18 الأندروجينات Androgens
testosterone تستوستيرون

3.18 مانعات الحمل Contraceptives
1.3.18 مانعات الحمل الهرمونية ايثينيل
* ايستراديول + ليفونورجيستريل
ethinylestradiol + levonorgestrel
* ايثينيل ايستروادبول + نوريثيسترون
norethisterone + ethinylestradiol
ليفونورجيستريل
levonorgestrel
دواء مُتَمِّم
* ليفونورجيستريل
أستيات الميڤروكسي بروجسترون
medroxyprogesterone acetate
إنانات النوريثيسترون
norethisterone
enantate

2.3.18 لولاب رحمية Intrauterine devices
copper-containing لولب نحاسي محتوي
devices

3.3.18 الطُّرُق الحائِلة Barrier methods
condoms عازلات ذكرية
مع مبيد أو بدوئها
spermicide (نونوكسينول)
nonoxinol
عوازل أنثوية
diaphragms
مع مبيد للنطاف (نونوكسينول)
nonoxinol

4.18 الإستروجينات Estrogens
ethinylestradiol * ايثينيل ايستراديول

5.18 الأنسولينات والعوامل الأخرى المضادة

1.17 مضادات الحموضة والمضادات الأخرى للقرحة
Antacids and other antiulcer drugs
aluminium هيدروكسيد الألومنيوم
hydroxide
cimetidine * سيميتيدين
magnesium هيدروكسيد المغنسيوم
hydroxide

2.17 الأدوية المضادة للقيء Antiemetic drugs
metoclopramide ميتوكلوبراميد
promethazine * بروميثازين

3.17 الأدوية المضادة للباسور Antihaemorrhoidal drugs
* مَبْنَج موضعي، قابض astringent ودواء مضاد للالتهاب.

4.17 الأدوية المضادة للالتهاب
هيدرو كورتيزون
* سلفاسالازين sulfasalazine

5.17 الأدوية المضادة للتشنج Antispasmodic drugs
atropine * أتروپين

6.17 المَلِينَات laxatives
* سَنَا (سنامكي) senna

7.17 الأدوية المستخدمة في الإسهال diarrhoea
1.7.17 تعويض السوائل فمويًا Oral rehydration
أملاح تعويض السوائل فمويًا (محلول كهرلي - غلوكوزي - glucose - electrolyte solution)

2.7.17 الأدوية المضادة للإسهال (أعراضياً) Antidiarrhoeal (symptomatic) drugs
* الكودين codeine

18. الهرمونات، والأدوية الغدّية الأخرى Hormones, other endocrine drugs and

* هالوبريدول haloperidol

2.24 الأدوية المستخدمة في اضطرابات المزاج
Drug used in mood disorders

1.2.24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الاكتئابية
Drugs use in depressive disorders

* أميتريبتيلين amitryptiline

2.2.24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الثنائية القطب
Drugs used in bipolar disorders

كربامازيبين Carbamazepine

كربونات الليثيوم lithium carbonate

حمض الفالبرويك valproic acid

3.24 الأدوية المستخدمة في اضطرابات القلق
Drugs used in المعمم واضطرابات النوم
generalised anxiety and sleep disorders

* ديازيبام diazepam

4.24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الوسواسية القهرية ونوبات الهلع
Drugs used in obsessive-compulsive disorders and panic attacks

كلوميرامين clomipramine

25. الأدوية الفاعلة في السبيل التنفسي
Drugs acting on the respiratory tract

1.25 الأدوية المضادة للربو
Antiasthmatic drugs

* أمينوفيلين aminophylline

* بيكلوميثازون beclometasone

إبينيفرين (أدرينالين) ipratropium

bromide

* سالبوتامول salbutamol

ثيوفيللين theophylline

دواء مُتَمِّم

* حمض الكرومغليكك cromoglicic acid

(كروموغليكات الصوديوم sodium)

نترات الفضة silver nitrate

* تتراسكلين tetracycline

2.21 العوامل المضادة للالتهاب
* بريدنيزولون prednisolone

3.21 المبتجات الموضعية:

* تترাকাين tetracaine (أميثوكاين amethocaine)

4.21 الأدوية المُقَبِّضَة للحديقة والمضادة للزرق
Miotics and antiglaucoma drugs

أسيتازولاميد acetazolamide

* بيلوكاربين pilocarpine

* تيمولول timolol

5.21 موسعات الحدقة
Mydriatics

أتروپين atropine

الدواء التَّمِّم

إبينيفرين epinephrine (أدرينالين adrenaline)

22. مُعَجَّلَات الولادة ومضادات تعجيل الولادة
Oxytocics and antioxytocics

1.22 معجلات الولادة
Oxytocics

* إرغومتري ergometrine

أوكسيتوسين oxytocin

2.22 مضادات تعجيل الولادة
Antioxytocics

* سالبوتامول salbutamol

23. محلول للديال الصفاقي Peritoneal dialysis solution

محلول ديال داخل الصفاق (ذي تركيب ملائم)

24. أدوية المعالجة النفسية
Psychotherapeutic drugs

1.24 الأدوية الذهانية المستخدمة في الاضطرابات
Drug used in psychotic disorders

* كلوربرومازين chlorpromazine

* فلوفينازين fluphenazine

immunoglobulin

3.19 اللقاحات Vaccines

1.3.19 For universal immunisation

لقاح بيسي سي جي BCG

لقاح الخناق diphtheria

لقاح الشاهوق (السعال الديكي) pertussis

لقاح الكزاز tetanus

لقاح التهاب الكبد البائي hepatitis B

لقاح الحصبة measles

لقاح شلل الأطفال poliomyelitis

(التهاب سنجايه النخاع)

2.3.19 لمجموعات نوعية من الأفراد

لقاح النزلة الوافدة influenza

لقاح التهاب السحايا meningitis

لقاح النكاف mumps

لقاح داء الكلب rabies

لقاح الحميراء rubella

(الحصبة الألمانية) لقاح التيفود typhoid

لقاح الحمى الصفراء yellow fever

20. مرغيات العضلات (الفاعلة محيطياً ومثبطات الكولينستراز
Muscle relaxants (peripherally acting) and cholinesterase inhibitors

* كلوريد الألكورونيوم alcuronium chloride

* نيوستيغمين neostigmine

بروميد البريدوستغمين pyridostigmine

bromide

كلوريد السأكساميثونيوم suxamethonium chloride

دواء مُتَمِّم

بروميد الفيكورونيوم vecuronium bromide

21. مستحضرات طب العين
Ophthalmological preparations

1.21 العوامل المضادة للعدوى Anti-infective agents

* جنتاميسين gentamicin

* إيدوكسوريدين idoxuridine

minerals
 حمض الأسكوربيك ascorbic acid
 * إرغو كالسيفيرول ergocalciferol
 اليود iodine
 * نيكوتيناميد nicotinamide
 بيريدوكسين pyridoxine
 * ريتينول (فيتامين A1) retinol
 ريبوفلافين riboflavin
 * فلوريد الصوديوم ثيامين (فيتامين B1) thiamine
 دواء مُتَمِّم
 غلوكونات الكالسيوم calcium
 gluconate

parenteral حقناً 2.26
 غلوكوز glucose
 غلوكوز مع كلوريد البوتاسيوم
 with sodium chloride potassium
 chloride
 كلوريد الصوديوم Sodium chloride
 كربونات هيدروجين الصوديوم sodium
 hydrogen carbonate
 * محلول مركَّب من لأكثات الصوديوم
 compound solution of sodium
 lactate
Miscellaneous متنوعات 3.26
 ماء للحقن
Vitamins and الفيتامينات والمعادن 27

cromoglycat
2.25 مضادات السعال Antitussives
 * ديكستروميثورفان dextromethorphan
 26. المحاليل المُصَحَّحة لاضطرابات الماء
 والكهارل والتوازن الحمض القاعدي
 ر solutions correcting water
 electrolyte and acid-base
 disturbances
1.26 تعويض السوائل بطريق الفم Oral
 rehydration
 أملاح الإمهاء الفموي (محلول غلوكوزي -
 كهرلي glucose – electrolyt solution)
 كلوريد البوتاسيوم potassium chloride

الملحق 2: الوصفة The prescription

ويعدّ متطلباً قانونياً في المملكة المتحدة للأطفال دون 12 عاماً.

4. 9x

يعدّ 9x رمزاً² سرياً لكلمة "Recipe" "خذ أنت take thou"، الذي يُعَنَوَن للصيدلي. وهو رمز تافه؛ لكنه بقي كصلة وجدانية مع الماضي، حيث اكتسب كثير من الأطباء رغبةً بريئة في كتابة هذا الرمز مع الزخرفة قبل اسم المستحضر المسجّل الملكية مع إهمالهم لطبيعته الصحيحة.

5. اسم الدواء وجرعته The name and dose of the medicine.

الاختصارات Abbreviations. اختصر حين يوجد اختصار رسمي فقط. ولا تستعمل اختصارات غير رسمية أو تختصر من عندك؛ من غير المأمون فعل ذلك. الكميات Quantities (تكتب بعد BNF).

- 1 غرام أو أكثر: اكتب 1g وهكذا...
- أقل من 1g: اكتب ميلي غرامات 500mg، لا 0.5g.
- أقل من 1mg: اكتب ميكروغرامات، مثال 100 ميكروغرام، لا 0.1mg.
- ينبغي أن يسبق النقطة العشرية الصفر من أجل الأعشار decimals إذ لا يوجد شكل آخر، ومثال ذلك، 0.5ml، لا 5.0ml. أو من أجل المجال range، 0.5 إلى 1.
- لا تختصر الميلي غرام، والنانوغرام nanogram أو الوحدة unit.

- استعمل ميلي لتر، مل ml أو مل cm، لا سنتي متر مكعب (cubic centimeter, cc).
- أنظر لاحقاً من أجل المقاييس البلدية/المنزلية.

² مُشتَق من عين إله الشمس ذي رأس الصقر Horus، إله الشمس المصري القديم.

تُعدّ الوصفة وسيلة يُؤتَى بها المريض بأدوية لا تعدّ مأمونة للبيع مباشرةً إلى العموم. وتُنظَّم شاكلتها format رسمياً لضمان الدقة والمراعاة المأمونة والنجاعة ولمنع سوء الاستعمال التحايلي؛ ثمّة تفاصيل كاملة في كتيبات الوصفات الوطنية توجب على الوصافين مسؤولية الشكوى منها.

تُعدّ وصفات الأدوية النقية أو مستحضرات كتيّب الوصفات الوطنية البريطانية¹ British National Formulary (BNF) مُلبّية لمعظم الغايات تقريباً. يوضّع تركيب العديد من مستحضرات كتيّب الوصفات الوطنية البريطانية هذه في الدساتير الرسمية، ومثال ذلك، دستور الأدوية البريطاني British pharmacopoeia (BP) إضافة لوجود العديد من دساتير الأدوية الوطنية والدولية.

لقد أهمل فن كتابة الوصفة الارتجالي التقليدي، الذي يوضّع الدواء، والأساس base، والمادة المساعدة والمُصلّحة، والمُتَكهة والسواغ vehicle، كما أهمل استعمال اللغة اللاتينية. حيث تبقى بعض الاختصارات اللاتينية المحدّدة ملائمةً لتقص بدائلها الإنكليزية (ولاسيما في المستشفيات حيث تُعطى التعليمات للممرضات لا للمرض). توجد هذه الاختصارات لاحقاً في قائمة، دون مصادقة أو عدم مصادقة.

ينبغي أن تعرض المتطلبات البدئية للوصفة ما الذي يُعطى ولمَن ومن وصفها، وأن تعطي تعليمات عن الكمية التي ينبغي تناولها في أوقاتها المحددة، وبأي طريق ولأي مدة أو الكمية الإجمالية، كما سنبينه لاحقاً.

1. التاريخ Date.

2. عنوان الطبيب Address of doctor.

3. اسم المريض وعنوانه Name and address of patient: إن تحديد عمر المريض مرغوب أيضاً لأسباب المأمونية،

¹ في تناول الأطباء الممارسين في خدمة الصحة الوطنية في المملكة المتحدة.

الحاويات المُعادة الإغلاق ذاتياً reclosable المستعصية على عبث الأطفال. وكذلك الرُّزْمُ المُنفَّطَةُ blister packs، وتُصَرَّفُ في رُزْمِ البيع الأصلي للمصنعين وتحتوي كراسة معلومات المريض. وتُضاف هذه إلى التكلفة العلاجية، لكنها قد تُكسب المال في النهاية (زيادة نجاعة الاستعمال، والمأمونية).

الأدوية غير المرغوبة Unwanted medicines ينبغي على المرضى إعادتها إلى المورد الأصلي لإتلافها.

الأدوية المسؤولة عن إحداث الاعتماد أو التي تكون موضوعاً لسوء الاستعمال Drugs liable to cause dependence تقع على عاتق الأطباء مسؤولية خاصة في التأكد من (1) أنها لا تحدث الاعتماد، (2) وأن المريض لا يزيد الجرعة مما يُحدث الاعتماد، (3) أنها لا تستخدم كمصدر غير متعمد في إمداد المدمنين addicts. وتُطبق نُظم خاصة بوصف الأدوية على كثير من مثل هذه الأدوية (أنظر كتيب الوصفات الوطنية البريطانية BNF).

المختصرات Abbreviations (أنظر أيضاً الأوزان والمقاييس).

a.c.:	antr cibum	قبل الطعام
b.d.:	bis in die	مرتين في اليوم (وتستخدم bid أيضاً)
BNF	كتيب الوصفات البريطاني (البريطانية)	
BP	British pharmacopoeia	دستور الأدوية البريطاني
		مدونة الأدوية الصيدلانية البريطانية
BPC	British pharmaceutical codex	
i.m	intramuscular	بالحقن داخل العضل
IU	International Unit	وحدة دولية
i.v	intravenous	بالحقن داخلوريد
NP	nomen proprium	الاسم الأول
o.d.	omni die	كل يوم
o.m	omni mane	كل صباح
o.n	omni nocte	كل مساء
p.c.	post cibum	بعد الأكل
p.o.	per os	بالفم

وضَّح الجرعة وتكرارها؛ وفقاً للحاجة"، وحدد فاصلة الجرعة الأدنى minimum dose interval أو الجرعة العظمى maximum dose في اليوم.

6. التوجيهات إلى الصيدلي Directions to the pharmacist، عند وجوب الحذر: "امزج"، "اصنع محلولاً". واكتب الكمية الإجمالية الواجب صرفها (عندما لا تُوضَّح في البند 5 السابق)؛ أو مدة الإمداد.

7. تُكتب تعليمات المريض على حاوية الدواء بواسطة الصيدلي Instruction for the patient. ولا بد من الإيجاز، والوضوح والدقة وهي هامة هنا على نحو خاص. ومن الخطر التعويل على تذكير المريض بتعليمات شفوية. يوفر كتيب الوصفات الوطنية البريطانية BNF قائمة من اللصاقات labels الموصى بها "تحذيرية cautionary وناصحة من أجل الأدوية المصروفة"، تُمثل توازناً بين "القصيرة على نحو غير مفهوم والطويلة على نحو غير ملائم"، مثال، "لا توقف هذا الدواء إلا بنصيحة الطبيب". يستعمل الصيدلانة مبادراتهم الذاتية في إسداء النصيحة للمرضى هذه الأيام.

8. توقيع الطبيب Signature of doctor.

مثال عن وصفة Example of a prescription مريض

- 1، 2، 3 كما هو آنفاً.
4. SR
5. لعوق الكودين BNF, Codeine Linctus 5مل.
6. اصرف 60مل.
7. اللصاقة Label: لعوق الكودين (أو) NP. خذ 5مل مرتين في اليوم.
8. توقيع الطبيب.

يجب أن تطابق الوصفات المنبثقة عن الحاسوب Computer-issued prescriptions توصيات الهيئات المهنية. ويجب التوقيع على التبديل باليد (غير مرغوب) حين وقوعه. حاويات الأدوية Medicine containers يتزايد استخدام

1 نانوغرام (1×10^{-9} g)

1 ديسي لتر (1×10^{-1} l) (dL)

1 ميلي لتر (1×10^{-3} l) (mL)

المقاييس البلدية/المنزلية Home/domestic measures

إنَّ الملعقة المعيارية 5 مل والمحفنة الفموية المُدرَّجة متاحة. ومن

ناحية أخرى، تفي المقاربات التالية بالغرض:

1 ملعقة طعام = 14 مل (أو mL).

1 ملعقة حلوى = 7 مل (mL)

1 ملعقة شاي = 5 مل (mL)

النسب المئوية، والنسب، والوزن في الحجم

Percentages, proportions, weight in volume

توسِّم بعض محاليل الأدوية (مثال، المبنجات الموضعية، أيفيرين/أدرينالين) للاستخدام حقناً بأساليب عديدة: النسبة المئوية أو النسبة، أو بالوزن في الحجم (مثال، 0.1%، 1/1000، 1 ميلي غرام mg لكل مل mL). وقد تُجرى تخفيفات أيضاً بواسطة الأطباء في وقت استخدامها. وعادةً ما تكون هذه الأدوية خطرة في جرعتها المفرطة overdose لذا تكون الدقة الكبيرة مطلوبة، ولاسيما المسؤولية عن الأخطاء المضروبة بالعامل 10 التي يمكن أن تكون قاتلة fatal. وينبغي أن لا يشعر الأطباء بالإرباك¹ عندما لا يدون واثقين من مثل هذه الحسابات (بسبب عدم تداولها على نحو متكرر)، ولكن ينبغي أيضاً أن يدركوا أن عليهم مسؤولية التحقق من نتائجهم مع زميل مؤهل أو صيدلي قبل التصرف.

¹ تُذكر حالة استرواح صدر ضاغط tension pneumothorax طارئة أثناء رحلة طيران عبر القارات، حيث صادف وجود جراحين بين الركاب، فأُمدَّ باللينوكاين lignocaine 100 ميلي غرام mg في 10 مل (من العتيدة الطبية للطائرة). كانا معتادان على التفكير في النسب المئوية لهذا الدواء "بسبب سخونة الموقف" لم يكن أي منهما قابلاً للاهتمام إلى التحويل الصحيح لهذه النسب. تُصَرَّف جراح الصدر على نحو ناجح باستعمال حَمَّالة ملايس سلكية كَمَبَزَل trocar ("عُقْمَت" في البراندي)، مستعملاً قطار بولي urinary catheter. بقي المريض على قيد الحياة في هذه الرحلة حيث أُنقذ في المستشفى. Wallace WA 1995 Managing in-flight emergencies: A personal account, British Medical Journal 311: 374

بالطريق المستقيمي per rectum p.r.

عند اللزوم: ويُفضَّل إضافة التكرار الأعظمي لإعادة أخذ

الدواء، مثلاً، أقراص الأسبرين والكوديين،

1 أو 2 prn، كل 4 ساعات

p.r.n.: pro re nata

بالطريق المهبل: per vaginam p.v.

أربع مرات في اليوم (وتستعمل qid) أيضاً:

q.d.s quarter die sumendus

كُل: مثال، q.q.6.h = كل 6 ساعات quaque و q.q. أو q.

كل 4 ساعات: q.q.h: quarta quaque hora

كفاية، كاف: q.s.: quantum sufficiat

يكرَّر: مثل rip.mist (ura) أعِد المزج rep repetatur

بالطريق تحت الجلد: subcutaneous, s.c.

عند اللزوم: ومن المفيد اقتصاد المختصر s.o.s. على

إعادة الوصفات مرة واحدة فقط واستعمال

المختصر prn (وفقاً للظروف) حين يُقصد بإعادة

الوصفة كثيراً s.o.s.: si opus sit

فوراً stat: statim

ثلاث مرات في اليوم: Sumendus (وتستعمل

tid أيضاً) t.d.s: ter (in) die

الأوزان والمقاييس Weights and measures

قُدِّمت الجرعات في هذا الكتاب وفقاً للنظام المتري، أو

بالوحدات الدولية (IU) عندما لا تكون الجرعات المتريّة

عملية.

المكافئات Equivalents

1 لتر (L أو l) = 1.76 باينت pint

1 كيلوغرام (kg) = 2.2 باوند (ليرة lb)

الاختصارات:

1 غرام (g)

1 ميلي غرام (mg) (1×10^{-3} g)

1 ميكرو غرام³ (1×10^{-6} g)

Clinical pharmacology

علم الأدوية السريري

اللاحدودة، حيويًا لنجاح دون ضرر. أي لتعظيم المنفعة وتصغير الاختطار. وهكذا يهتم اختصاص علم الأدوية السريري بجميع هذه القضايا. وهي موضوع هذا الكتاب.

لقد استدعى الدواء و"ثورة" المعلومات في العقود الستة الماضية المتألفة مع الحاجة الطبية، وجود منهج دراسي هو علم الأدوية السريري. ويُعدّ هذا المنهج مفهوماً الآن على أنه رعاية صحية. وتخصّص أكاديمي؛ وفي الحقيقة لا يمكن الآن اكتمال أي مدرسة طبية دون قسم department أو شعبة subdepartment لعلم الأدوية السريري.

ويقوم اختصاصيو علم الأدوية السريري بتوفير الحقائق والآراء المفيدة بغية توخي المعالجة المثلى للمرضى. حيث يصبح النجاح العلاجي بالأدوية معتمداً أكثر فأكثر على استخدام الدواء الذي يمتلك مخططاً تمهيدياً على الأقل لفهم كل من الديناميكا الدوائية pharmacodynamics والخرائط الدوائية pharmacokinetics. ويسهل اكتساب هذا المخطط التمهيدي. وعلى كل حال، قد لا يستطيع الأطباء البشريون والمهتمون الاستغناء عن المهارة العملية.

يوفر علم الأدوية السريري الأسس العلمية لما يلي:

- المظاهر العامة للمعالجة الدوائية الرشيدة، والمأمونة والفعالة.
- المعالجة الدوائية للأمراض الافرادية.
- إدخال الأدوية الجديدة.

كثيراً ما يُمارَس علم الأدوية بالتشاور مع اختصاصيين سريريين آخرين. وتشمل المظاهر الأكثر تفصيلاً ما يلي:

1. علم الأدوية Pharmacology

- الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics: كيف تؤثر

المخلص

يتضمن علم الأدوية السريري جميع مظاهر الدراسة العملية للأدوية في الإنسان. وغرضه توخي المعالجة الدوائية المثلى حيث تثبت جدارته إلى مدى بعيد في الاستخدام العملي.

خضع علم الأدوية على مدى السنوات الحديثة إلى توسع كبير ناتج عن التكنولوجيا التي تسمح بفهم الفعل الجزيئي والقدرة على استغلال هذا الشأن. إذ تعد العقابيل الكامنة في المداواة هائلة. وهكذا تُعدّ جميع الآليات (الطبيعية والباثولوجية) مع تعقيداتها الضخمة قابلة للاستعراف من حيث المبدأ. إذ يمكن صنع وتعديل واختبار ما يبدو غير نهائي تقريباً من المواد والنواقل transmitters والهرمونات الموضعية وعوامل نمو الخلية، لتوفير الناهضات agonists والناهضات الجزئية partial agonists والناهضات العكسية inverse agonists والضواد (الناهضات) antagonists. أصبح التأثير interference مع العمليات المرضية الحينية genetic disease processes مُمكنًا الآن. وستستحق الأعداد الكبيرة والمتزايدة من المواد الاستقصاء في المداواة وستستخدم في التبدل الفيزيولوجي لتلقي المزايا (الحقيقية أو المتصورة).

ولكن القدرة على الأذى، سواء أكانت متأصلة inherent في المواد أم ناتجة عن سوء التطبيق البشري، تأتي مع جميع هذه التطورات وما تكمن فيها من فوائد.

يتطلب الاستخدام الناجح للقدرة المتنوعة (ولاسيما التكنولوجيا البيولوجية) فهماً للتعقيد الهائل لعقائيل cones-quenches التأثير. ويُعدّ التطوُّع لتعلُّم مبادئ علم الأدوية وأسلوب تطبيقها في حالات فردية من شتّى الأنواع

من جامعة Cornell في الولايات المتحدة الأمريكية، التي بيّنت لنا دراسته المؤثرة في الثلاثينيات 1930s كيف يكون اختصاصيّ علم الأدوية السريري. وقد كتب في عام 1952 مقالاً مفيداً:

إن المطلوب هو مُحَقِّق investigator من نوع خاص، لم يُعَدّه تدريبه على مبادئ علم الأدوية المخبرية وتقنياتها فحسب، لكنه يعرف الطب السريري كذلك. لا يفتقر العلماء السريريون مبدئياً وبجميع أنواعهم عن اختصاصيّ البيولوجيا الآخرين؛ حيث يوضعون جانباً إلى حد ما فقط بوجود صعوبات ومحدوديات خاصّة، أخلاقية وعملية في السعي نحو المعرفة من الإنسان.²

يبقى علم الأدوية العلم نفسه سواء أجرى استقصاء الحيوان أم الإنسان. وتزداد الحاجة إليه سريعاً، ويمكن لكامل المجتمع الآن وليس العلماء فقط، أن يروا وعوده في التحرر من الضائقة distress والموت المُبْتَسَر أي المبكر وميادينه المستقبلية الأوسع. وتُضيف الأخطار المُصاحبة للأدوية (التشوهات الجنينية fetal deformities، والآثار الضائرة، والاعتماد

الأدوية، منفردة أو التوليف مع غيرها، في الجسم (اليافع، والكبير، والمعاق والعليل).

• الحرائك الدوائية Pharmacokinetics: الامتصاص absorption، والتوزع distribution، والإطراح excretion، أو كيف يؤثر الجسم السليم أو العليل على الأدوية.

2. التقييم العلاجي Therapeutic evaluation

- فيما إذا كان الدواء ذا قيمة.
- كيف يستعمل على الوجه الأفضل.
- التجارب العلاجية المنهجية.
- دراسات الرصد لكل من النجاعة والمأمونية (الآثار الضائرة): علم الأدوية الوبائي pharmacoepidemiology والتيقظ الدوائي pharmacovigilance

3. المراقبة Control

- وصف الدواء الرشيد وكتيّبات الوصفات.
- التنظيم الرسمي للأدوية.
- المظاهر الاجتماعية لاستعمال الأدوية ولسوء استعمال الأدوية.
- اقتصاديات الدواء Pharmacoeconomics.

إذا كان مرغوباً استفاد الاختصاصي الرائد في علم الأدوية السريري فهو بالتاكيد¹ Harry Gold (1899 – 1972)

¹ Gold, H. 1952 "إنّ الإنسان هو دراسة خاصة بالجنس البشري" American journal of Medicine: 12: 619. وهذا العنوان مأخوذ من قصيدة "الإنسان للشاعر" Alexander Pope (وهو شاعر إنكليزي، 1688-1744)؛ يتعلق التحول العظيم الوثيق الصلة بعلم الأدوية السريري الحديث والمعالجة الدوائية؛ تُفضّل قراءته جَهَاراً سواء أكان القارئ منفرداً أم ضمن جماعة.

اعرف نفسك بنفسك، وافترض أن الله لم ينعم النظر بك إنّ الإنسان، هو دراسة خاصة بالجنس البشري،

ولقد وضع على هذا الرِخ في حالة وُسْطى، والحكمة من وجوده غامضة وعظيمة كثيراً؛

مع معرفته الواسعة جداً، من أجل جوانب الشكوك لديه،

مع ضعفه الشديد، ومن أجل تبايه الرواقي Stoic،

بتأرجح بين الريبة في أن يعمل أو يستريح؛

وهل يُصنّف نفسه كَرَبٍّ أو شخص بهيمي؟

وفي ريب من تفضيل العقل أو الجسد؛

ويرلِد لكن ليرت، ويفكّر لكن يُعْطِي،

وعلى قدر الإهمال يكون السبب،

سواء أَفكَّرَ قليلاً جداً أم كثيراً؛

يلتبس عليه شواش التفكير والانفعالات جميعها؛

يبقى بنفسه مُسَيِّئاً أو محرّراً من الخطأ؛

مخلوق نصفه ليسمو والآخر ليهوي؛

يبقى السيد العظيم، ضحية من أجل الجمع وسيدهم؛

الحاكم القُدُّ للحق، في الخطأ اللامحدود؛

والتسايع المحذّدة، ومَرَح العالم، ولغزه.

² كان الفحص الذاتي على الدوام مَلَمَحاً لعلم الأدوية السريري. ففي مُنْذ

على 250 عضواً من الجمعية الهولندية لعلم الأدوية السريري Dutch

Society of Clinical Pharmacology استار 102 وكان 55 منهم قد

أجروا تجارب سابقة على أنفسهم (من أجل الملائمة الواسعة Van

Everdingen et al 1990 Lancet 336: 1448). وقد حدث المثال

المثّر في اجتماع عام 1983 للجمعية الولية الأمريكية في Las Vegas،

أثناء محاضرة عن النعوظ القضيبى المُعْرَض دوائياً، حين ابتعد المحاضر قليلاً

من وراء المنصة ليثبت نجاعة هذه التقنية على نحو شخصي (A Zorngiotti

W 1990 Lancet 336: 1200).

Pharmacology 47: 11–12

Dollery C T 1996 Clinical pharmacology: future prospects for the discipline. *British Journal of Clinical Pharmacology* 42: 137–141

Grahame-Smith D G 1991 Clinical Pharmacology. Roles and responsibilities in academic research. *British Journal of Clinical Pharmacology* 32: 151

Laurence D R 1989 Ethics and law in clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27: 715–722

Reidenberg M M 1999 Clinical pharmacology: the scientific basis of therapeutics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 66: 2–8

Walley T 1995 Drugs, money and society. *British Journal of Clinical Pharmacology* 39: 343–345

(dependence) وحدها الحاجة إلى التطبيق النظامي والأخلاقي لهذا العلم بغية التطوير والتقييم والاستخدام السليم، أي: علم الأدوية السريري.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Brater D C, Daly W J 2000 Clinical pharmacology in the middle ages: principles that presage the 21st century. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 67: 447–450

Breckenridge A 1995 Science, medicine and clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology* 40: 1–9

Breckenridge A 1999 Clinical pharmacology and drug regulation. *British Journal of Clinical*

اكتشاف الأدوية وتطويرها Discovery and development of drugs

الملخص

- التطوير ما قبل السريري للدواء. يُعد اكتشاف الأدوية الجديدة في المختبر تمريناً على التكهن.
- تقنيات الاكتشاف. يسمح التحوير الجزيئي المعقد بتصميم دقيق لمواد علاجية جديدة وقوية وقد زالت التكنولوجيات الحديثة من معتل تطوير الأدوية القوية.
- الدراسات على الحيوانات والبشر.
- التكهن prediction. تحدث إخفاقات في التكهن، قد يُتَخَلَّى عن الدواء في أي مرحلة ويتضمن ذلك مرحلة بعد التسويق ويعد تطوير الدواء الجديد باهظ التكاليف جداً ويسوق هذا النشاط تجارياً.
- الأدوية والأمراض اليتيمة orphan.

الإنسان. وتستند المداواة الطبية إلى عمادين داعمين للفارماكولوجيا:

- الانتقائية Selectivity: يُحصَل على الأثر المرغوب وحده؛ "علينا تعلّم الغاية وتعلّم الغاية مع المواد الكيميائية" (Paul Ehrlich)².
- الجرعة Dose: تُقرر الجرعة وحدها أن شيء ما غير سام³ (Paracelsus).

اعتمد الاكتشاف الرشيد للأدوية الجديدة منذ عقود على تعديل (تحويل) البنس الجزيئية للعديد المتزايد من الوسائط mediators الكيميائية المعروفة، وكثيراً ما تكون الأسس الجزيئية الدقيقة لفعل الدواء غير معروفة، ويحتوي هذا الكتاب أمثلة كثيرة عن أدوية قديمة لا تزال آلية تأثيرها غامضة. وأدى التطور في الطب الجزيئي molecular medicine (الذي يتضمن

التطوير ما قبل السريري للأدوية

Preclinical drug development

حوّلت الفارماكولوجيا والكيمياء الدوائية الطب من مجرد تمرين فكري على التشخيص إلى قوة قادرة على تفريغ مرض الإنسان (CTDollery 1994)¹.

يُعدّ تطوير الأدوية الجديدة تمريناً على التكهن ضمن الدراسات المخبرية في المختبر in vitro وفي الجسم الحي in vivo (الحيوانات)، حيث تُنبأنا بالعامل agent الفاعل على

² (1845 – 1915) Paul Ehrlich، وهو العالم الألماني الذي كان رائد الأسلوب العلمي في اكتشاف الدواء. حيث يُعدّ المركب الزرنيخي العضوي رقم 606، الذي اختبره ضد الملتيويات spirochaetes (على الحيوانات دواء ناجحاً (Salvarsan 1910)؛ ولقد استخدم هذا المركب ومركب آخر متفاوت الصغر ضد الزهري Syphilis إلى أن أُلغيا بعد اكتشاف البنسلين عام 1945.

³ كان (1493 – 1541) Paracelsus مشكلة جدلية حيث صوّر كمهمّل ومتوهم. ولم يَلْ درجة طيبة؛ لقد أحرّق الأعمال الطبية الكلاسيكية (جالينوس Galen، وابن سينا Avicenna) قبل محاضراته في بازل Basel (سويسره) إذ كان عليه مغادرة المدينة إثر خلاف مع رجل الكنيسة الدائم حوّل الأجور. توفي في سالزبرغ (النمسا) إمّا نتيجة لانغماسه في السكر أو جراء رميه من منحدر شاهق من قِبَل رجل مأجور مستخدم من أطباء مَحَلِّيّن غيورين. ولكنه كان مُصيّباً حول الجرعة dose.

¹ نحن ممتنون في هذا الفصل للأستاذ Professor Sir Colih Dollery لسماحه الاقتباس بصورة مباشرة من خطابه الرسمي Harveian Oration، "الطب وثورة الفارماكولوجيا" Journa; of the Royal College of Physicians of London 28: 59-69 (1994).

تكنولوجيا الدنا المأشوب (recombinant DNA) في العشرين سنة الماضية إلى طُرُق جديدة في اكتشاف الدواء أي علم الأدوية الوراثي⁴ ويشمل هذا المصطلح الواسع جميع المورثات في المجين genome التي قد تُعَيَّن استجابة الدواء المرغوبة وغير المرغوبة وقد أعطى إتمام مشروع المجين البشري عام 2001 إلى تحديد 30000 هدفٍ دوائي كامنٍ على الأقل مع أنَّ وظيفة الكثير من هذه الجينات ما زالت غير معروفة. وقد تُصمَّم الأدوية مستقبلاً وفقاً للنمط الجيني الفردي، ولذا ستتحسن المأمونية والنجاعة.

ترداد فرص اكتشاف الدواء الجدير، أي الدواء الذي يفعل شيئاً ثميناً لم يكن غيره يفعله سابقاً (أو يعمل على نحو مأمون ما كان يُنَجَز باختطار جوهري، وتزداد الفرص بوجود برنامج متطور عن المعرفة الدقيقة على المستوى الجزيئي، عن العمليات البيولوجية المرغوب تبديلها. وتُعدّ الأجرور التجارية للمنتج الناجح ضخمة جداً وتوفّر حافزاً للمطورين للاستثمار والمجازفة بمبالغ مالية طائلة.

لقد ابتكرت دراسات التنبيغ الإشعاعي signal trans-duction، والأحداث الأساسية التي تتخاطب بها الخلايا، الواحدة مع الأخرى بتمريق transmit البروتينات داخل الخلية للإشارة signal من سطح الخلية إلى داخل النواة، وابتكرت أسلوباً جديداً تماماً لتطوير عوامل علاجية therapeutic agents يمكنها استهداف خطوات متميزة ومنعزلة discrete في مسالك الجسم المفصلة للتفاعلات الكيميائية، وهذه الفرص لاهاية⁵.

ينبغي أن يُمكن الأسلوب الجزيئي في اكتشاف الدواء من "التسليخ الجزيئي molecular dissection" لأي عملية مرضية diseases process. وثمة زوج من العقاقيل العاجلة -imme-diate consequences لذلك هي:

• ستتُج أدوية وأهداف علاجية أقوى مما يُمكن تصديقه

⁴ هو مثال الفرصة ابتكر بواسطة علم الوراثة الدوائي في إعلان من قبل شركة صيدلانية هامة عن خطط البحث عن المجين genome البشري الكامل من أجل إيجاد السبب الجيني genetic لعدم تحمل أحد أدويتها. فإذا ما تم ذلك فسيزول التفاعلات الضارة للدواء عملياً.

⁵ Cullition BJ 1994 Nature Medicine 1: 1

تجريبياً على الحيوانات والإنسان. ويمكن أن يؤدي الاختطار الإضافي في هذا الأسلوب "خط الإنتاج" إلى فقدان تكامل التخصصات الموجودة (الكيمياء، والكيمياء البيولوجية، والفارماكولوجيا)، وإلى النقص الإجمالي في فهم مساهمة العمليات الفيزيولوجية والفيزيولوجية المرضية -pathophy-siology في تأثر الدواء والمرض.

• يمكن استهداف الأدوية الجديدة نحو مجموعات مختارة من المرضى بالاستناد إلى وضعهم الجيني genetic make-up.

يُعدّ هذا المفهوم "الدواء الصحيح للمريض المناسب" أساس علم الوراثة الدوائي pharmacogenetics، حيث يعيّن التفاوت في استجابة الدواء بطريقة جينية. وقد اكتسب علم الوراثة الدوائي زخماً من التقدم الحديث في الوراثة الجزيئية molecular genetics والتتالي المَجيني genome sequencing، بسبب ما يلي:

• التحرّي السريع لتعدد أشكال المورث النوعي specific gene polymorphisms.

• معرفة المتواليات الجينية genetics sequences للجينات المستهدفة target gene مثل تلك المُرْمَزة coding للإنزيمات، وقنوات الأيون ion channels، وأنماط المُستَقْبَلات الأخرى المكتنفة في استجابة الدواء.

تُعدّ توقّعات علم الوراثة الدوائي ونسله progeny أي علم تغاير البروتينات الدوائي pharmacoproteomics (فهم تأثيرات الدواء على تغايرات البروتين protein variants) رفيعة المستوى، وتتضمن:

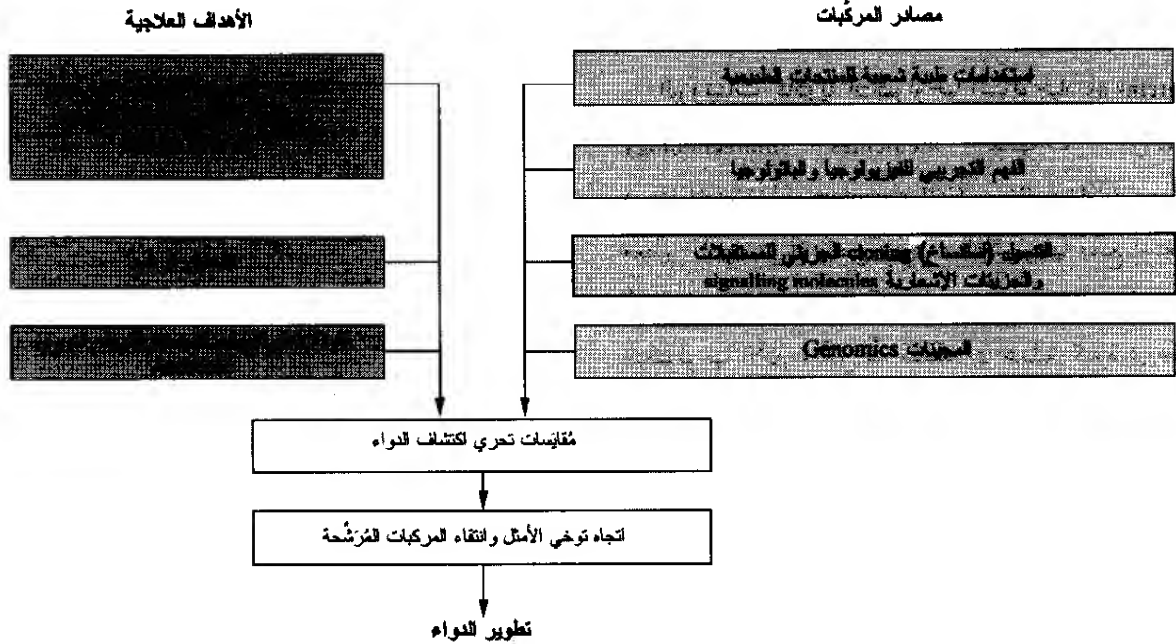
• استعراف المجموعات الفرعية (الزُمُيرات subgroups) من المصابين بمرض أو متلازمة استناداً إلى غطهم الجيني genotype.

• استهداف أدوية نوعية من أجل مرضى لديهم تغايرات جينية نوعية specific gene variants. وتتضمن عقاقيل هذه التوقّعات.

برامج أصغر للتجارب السريرية، وفهماً أفضل للحوادث الدوائية والديناميكيات dynamics وفقاً للتغاير الجيني

genetics: حيث يكون السَلَمُ الزمني لإدراك التوقعات أطول من الاعتقاد البدئي على الأقل. ومع هذا، يَخْلُق استغلال التكنولوجيا الجديدة أدوية أقوى، وسيُكتَنَف أطباء أكثر في الاختبارات السريرية؛ ويجبذ أن يقوموا بالإطلاع على الأحداث والعمليات التي تسبق هذا الاكتشاف.

genetic variation ورَصْدًا بسيطاً للأحداث الضائرة بعد التسوق. يكْمُن التحدي الكبير في تعيين وظيفة كل مورث عديد الأشكال polymorphic gene (أو مُنتَج المورث gene product) ومدى امتلاكه أهمية فارماكولوجية أو سميّة. وقد حدثت مبالغت في بعض توقعات علم الجين الدوائي pharmacogenomics وعلم الوراثة الدوائي pharmaco-



الشكل 1.3: مصادر اكتشاف الدواء في السياق. تُختَبَر أنماط مختلفة من المركبات الكيميائية (أعلى اليمين) مقابل مقاييس بيولوجية وثيقة الصلة بالأهداف العلاجية، وتُشتَق من عدد المعلومات المحتملة (اليسار). ويُتَوَخَّى الأمل من المركبات بالتوجّه البدئي عبر عمليات التحري، وبالتخليق المضاهي، وتُختَبَر الخواص الحرائكية الملائمة. ومن ثم تُدخَل المركبات المرشحة تطوير تكتنف دراسات سمومية نظامية وتجارب سريرية.

وتقنية راقية وباهظة الثمن جداً. ويجب أن تتحمل التطويرات الناجحة (يتحوّل 1% من المركبات المقدّمة للاختبار الكامل إلى أدوية مرخّصة فعلياً) تكلفة الإخفاقات⁶ (99%). ويتضح

يجري تطوير الدواء الحديث كما يلي:

- الفكرة أو الفرضية.
- تصميم المواد وتخليقها.
- الدراسات على النسيج وعلى الحيوان كله (الدراسات قبل السريرية).
- الدراسات على الإنسان (دراسات سريرية) أنظر الفصل (4).
- منح ترخيص رسمي للقيام بالمطالبات العلاجية والبيع (أنظر الفصل (5).
- الدراسات ما عدا الترخيص (التسويق) عن المأمونية safety والمقارنات مع الأدوية الأخرى.

يتضح من البيان التالي أنّ تطوير الدواء عملية شاقة جداً،

⁶ تقدّر تكلفة تطوير كيان كيميائي جديد (new chemical entity (NCE) (جزء جديد غير مُختَبَر على البشر سابقاً) من التخليق إلى التسويق (الاستعمال السريري العام) بحوالي 500 مليون دولار أمريكي؛ وقد تستغرق العملية ما يعادل 15 عاماً (تتضمن ما يصل إلى 10 سنوات من الدراسات السريرية) ويتعلق ذلك بمدة براءة الاختراع وقابلية الربح النهائي؛ لا يقوم المطور بالاستثمار ما لم يَرِ الربح في نهاية العملية. قد يفشل الدواء في أي مرحلة، بما فيها المرحلة النهائية منها، أي عند مرحلة هيئة التنظيم الرسمي بعد بذل جميع تكاليف التطوير المتعلّز تعويضها. وقد يفشل الدواء أيضاً (بسبب تأثيراته الضائرة) أثناء السنة الأولى بعد التسويق، وقد تندلع كارثة (في المكانة المرموقة والمال) للمطور وللبعض المرضى أيضاً.

شعاعياً radio-Labelled ligand displacement على نُمِيطات المُسْتَقْبِلَة receptor subtypes البشرية المفردة أو إنزيمات على الخلايا المنوّاة nucleated (حقيقية النوى eukaryotic). ويُستقصى المُركَّب كذلك باستعمال الطرق المخيرية التقليدية، عندما يُسَجَّل التحري screen استجابة إيجابية، ويجري التداول مع الجزيء لتحسين الانتقائية و/أو الفاعلية potency (راجع ما سبق).

البروتينات كأدوية التكنولوجيا البيولوجية Proteins as medicines: biotechnology تُستهدف البروتينات (مستقبلات الخلية Cell receptors، والإنزيمات) من قبل معظم الأدوية، وثمة نقص في هذه التكنولوجيا يَمَنَع استغلال البروتينات (والبيتيدات) كأدوية حتى اليوم. وتتاح هذه التكنولوجيا الآن. ولكن ثمة مُشكلات عملية كبيرة في جَلَب البروتينات إلى المقرّ المستهدف في الجسم (فهى تُهَضَم عندما تُبلَع وتعر الأغشية الخلوية بصعوبة).

تكتنف التكنولوجيا البيولوجية استعمال تكنولوجيا الدنا الوراثة recombinant DNA technology/أو الهندسة الوراثية genetic engineering لتنسيل clone وتعبير express الجينات البشرية، على سبيل المثال في الخلايا المكروبية، أو الاشريكية القولونية *Escherichia coli* أو الخميرة yeast، أو الخلايا، بحيث تُصنَّع بروتينات لم تكن الكيماويات الطبية قادرة على تخليقها؛ وتنتج أيضاً هرمونات وأدوية تلقائية autacoids بمقادير تجارية (مثل الأنسولين وهرمون النمو والإريثروبويتينات erythropoietins وعوامل نمو الخلية cell growth factors ومنشطات البلازمينوجين plasminogen activators والأنتروفيرونات interferons واللقاحات vaccines والأضداد

وستعتمد قيمتها في الطب على أهمية الآلية المعنية بالأمراض pathogenesis في عملية المرض. يخشى النقّاد من احتمال إنتاج أعداد هائلة من الأدوية أثناء البحث عن علاج لمرض ما (CT Doller، في نهاية الفصل). وسيزداد الطلب على الأشخاص المؤهلين للقيام بالتجارب السريرية، لتلبية هذا الطلب؛ تُعدّ الأجور المالية للأشخاص المؤهلين بالتجارب السريرية كبيرة في عالم التنافس على إنتاج الدواء (أنظر أيضاً McNamree D 1995 Lancet 345: 1167).

أيضاً مِيل مثل هذه البرامج للاستخراج والإكمال فقط عندما تُدفع المنظمات والأفراد ضمنها إجمالاً غير التحفيز على النجاح وخدمة المجتمع ولكسب المال أيضاً.

تقنيات الاكتشاف TECHNIQUES OF DISCOVERY

(انظر الشكل 1.3).

تكنولوجيايات حديثة، لم يُشعّر بوقعها على نحو كامل حتى الآن وتتضمن:

يسمح التحوير الجزيئي Molecular modeling المُسَاعَدُ بواسطة الميانات الحاسوبية الثلاثية الأبعاد (التي تتضمن الواقع الافتراضي) بتصميم بنسبٍ مستندة إلى جزئيات جديدة ومعروفة، لتحسين خواصها المرغوبة وإزالة غير المرغوب منها، ولابتكار مركبات مستهدفة عالية الانتقائية. يمكن ترتيب جزئيات البنس الجزيئية القادرة مبدئياً على الارتباط بمقرّ site مُقرّد بدرجة مرتفعة الألفة affinity.

تُكتنف الكيمياء التوافقية Combinatorial chemistry مزجاً عشوائياً ومضالبة أعداد ضخمة من لبنات البناء الكيمائية (حموض أمينية، نوكلويدات، وكيماويات بسيطة) لإنتاج "مكتبات" من جميع التوليفات combinations المحتملة. ويمكن لهذه التكنولوجيا توليد البلاين من المركبات الجديدة التي تُقيّم مبدئياً باستعمال جهاز مَسَح فائقة السرعة مربوطة أوتوماتيكياً automated robotic، خلال هذه البلاين من المركبات، بحيث يمكنها التداول مع آلاف المركبات يومياً⁷. تستخدم هذه التحريات إنزياح اللجين الموسوم

اكتسبت النسخ المسروقة للملفات التنظيمية الكاملة قيمة أساسية في السوق السوداء بالنسبة للشركات المنافسة التي استعملتها في تجاوز المطوّز الأصلي والحصول على ترخيص لجري molecule مَسُوح لم يُثبت بعد. وقد تكون الملفات ضخمة وتصل حتى مليون صفحة أو ما يكافئها إلكترونياً، وتبدو الأخيرة ملائمة جداً، إذ تَسَمَح بالمسح والبحث العاجل والمباشر.

⁷ من السابق جداً لأوانه، الحديث عن نجاح هذه البرامج، ولكن يمكن أن تقترن تلقائية هذه المقاييسات مع تلقائية مشاهدة من حيث تخليق عوامل علاجية مشاهدة وحديثة، وتُعدّ بتسريع البحث في الاتجاهات الجديدة، وتعدّ المقاييسات خطوة ذات معدل محدد في إدخال عوامل علاجية جديدة.

تعديل الوظيفة الخلوية بواسطة عدد كبير legion من الهرمونات الموضعية local hormones أو الأدوية التلقائية autacoids، في العدوى infections مثلاً وأمراض المناعة الذاتية auto immune disease ورفض العضو المغروس organ transplant rejection. وتمثل هذه العمليات أهدافاً للتدخل العلاجي. ومن هنا نشأت الفارماكولوجيا المناعية.

يسمح التطوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني Positron emission tomography (PET) بقياسات حرائكية غير باضعة وأخرى ديناميكية دوائية لمقررات لم تكن متيسرة سابقاً، ومثال ذلك، الدماغ عند البشر والحيوانات السليمة.

الأساليب الأقدم في اكتشاف الأدوية الجديدة التي لا تزال مستعملة تتضمن ما يلي:

- النماذج الحيوانية للمرض البشري أو المناظر عن هذا المرض وجميعها متباينة الصلة بالبشر.
- تُعدّ المنتجات الطبيعية الأساس للعديد من الأدوية الحالية للألم والالتهاب والسرطان والمشكلات القلبية الوعائية. وقد أنشئت التكنولوجيا الحديثة للتحري screening الاهتمام بهذا وشدّدت على البحوث بواسطة الشركات الصيدلانية المتعددة الجنسيات التي تطوف العالم بحثاً في عدة اتجاهات، عن المكروبات (في التربة أو مياه البحر sewage وحتى عن الحشرات المدفونة في الكهرمان amber منذ 40 مليون عام) وعن الفطريات fungi والنباتات والحيوانات. وتُعدّ الدول النامية في المناطق المدارية (بمواردها الطبيعية المفرطة النمو) أهدافاً دائمة لهذه البحوث، وتشكو الآن من الاستغلال ("السلب الجيني gene robbery"). ويتطلب العديد من هذه الدول الآن اتفاقيات المشاركة النظامية بالربح للسماح بمثل هذه البحوث.
- يُدرّس الطب الشعبي من أجل الاتجاهات الممكنة للإفادة من المركبات الفعّالة.

- التعديلات على بنى الأدوية المعروفة؛ التي تميل بوضوح إلى إنتاج عوامل عديدة ذات خصائص رئيسية متشابهة، ولكنها قد تأتي بتحسينات تستحق العناء. ثمة شكاوى

التمنعية المنشأ immune antibodies). وتُطوّر الحيوانات الطافرة Transgenic animals (التي تستولد على نحو صحيح من أجل المورثة gene) كنموذج للمرض البشري ولإنتاج الأدوية أيضاً.

يُعدّ تفاعل سلسلة البوليميراز polymerase chain reaction (PCR) بديلاً للاستنساخ الجرثومي bacterial cloning، ويُعدّ طريقة لتضخيم amplification المورث gene الذي لا يتطلب خلايا حية؛ ويُجرى في المختبر in vitro ويمكنه إنتاج كميات تجارية من أدوية بروتينية نقية (بطريقة مكلفة وفعّالة).

الأدوية الجينية Genetic medicine يجري تطوير قليلات النوكليوتيد التحليلية لستهدف مقررات موجودة على متواليات الدنا DNA sequences أو الجينات (الدنا ذو الطاقين double strand DNA: الأسلوب ثلاثي) أو الرنا المرسل messenger RNA (الأسلوب المضاد للاتجاه النووي antisense approach) بحيث يحصل إحصار لإنتاج البروتينات المتعلقة بالمرض. وتُقدّم قليلات النوكليوتيد oligonucleotides هذه استباقيات في معالجة السرطانات والفيروسات دون إيذاء النسيج السليمة⁸.

تُعدّ المعالجة الجينية Gene therapy للاضطرابات الجينية البشرية "استراتيجية" يُعطى فيها حمض نووي، على شكل DNA عادة، لتحويل modify الذخيرة الجينية genetic repertoire من أجل غايات علاجية، ومثال ذلك، التليف الكيسي cystic fibrosis. إن عصر "المورث كدواء" واضح حولنا (RG Crystal). وتبقى بعض المشكلات هامة؛ ولاسيما في طرق الإيلاء delivery. وتتاح ثلاث طرق وهي: حقن الدنا "المعري" naked DNA واستعمال الفيروس كحامل carrier مع الدنا المُحتَضَن DNA incorporated في مجينه genome؛ أو الدنا المُحَفَظ DNA encapsulated ضمن جسيم شحمي liposome.

الفارماكولوجيا المناعية Immunopharmacology سَمَحَ فهم الأسس الجزيئية للاستجابات المناعية بتعريف آليات

⁸ Cohen J S, Hogan M F. 1994 The new genetic medicine. Scientific American (Dec): 50 – 55.

السموميات Toxicology: لمعرفة إمكانية إحداث الدواء إصابة بالجسم وأسلوب ذلك (الاختبارات في المختبر وعلى الحيوانات السليمة):

- دراسات الجرعة المفردة (السمية الحادة).
- دراسات الجرعة المتكررة (السميات تحت الحادة subacute والمتوسطة والمزمنة chronic أو الطويلة الأمد).

عادة ما تُنجز الدراسات السمومية العامة على نوعين species قارض rodent و كلب dog. وتختلف المتطلبات التنظيمية في أرجاء العالم، إلا أنه جرى وضع تنسيق هام. وتُعطي متطلبات الدراسة على الجرعة المفردة والمكررة في (الجدولين 1.3 و 2.3). وتُختار نُظم الجرعة dosing لإنتاج مجال من التراكيز البلازمية، بحيث يفوق التركيز الأعلى ما هو منجز عند الإنسان بمرات عديدة.

تكتف السموميات الخصوصية Special toxicology
مناطق قد يحدث فيها حادث دوائي مروع على نطاق مادي؛ كلها تكتف تأثراً مع المادة الوراثية أو تعبيرها expression في انقسام الخلية.

تُصمّم الاختبارات التطهيرية Mutagenicity (السمية الجينية genotoxicity) لاستعراف المركبات التي قد تُحدث ضرراً جينياً genetic. ويجري التصرف بمجموعة مترابطة ومعيارية من الاختبارات التي تتضمن:

- اختبار الطفرة الجينية في الجراثيم، ومثال ذلك اختبار آيمز Ames test (لتحري العوامل المسرطنة).
- الاختبار في المختبر in - vitro للتقييم الصبغي cytogenetic للضرر الكروموزومي في الخلايا الثديية أو مقايضة كيناز الثيميدين thymidine Kinase (tk) assay في اللمفوما الفأرية في المختبر in - vitro mouse lymphoma.
- الاختبار في الجسم الحي in - vivo من أجل الضرر الكروموزومي باستعمال الخلايا المكونة للدم haemopoietic في القوارض.

عادة ما يجري إنجاز الاختبارين الأولين قبل التعرض للإنسان، ولكن يجب إكمالها جميعاً قبل دراسات المرحلة II.

كثيرة في هذا الجانب من نموذج: لقد طوّرت الأدوية لي - أيضاً ومن أجل - مرة ثانية (وكثيراً ما تكون الأسباب تجارية مُحضّة).

- التحري العشوائي Random screening عن المنتجات المصنّعة والطبيعية.
- الاستعمالات الجديدة للأدوية الجاهزة مسبقاً في الاستعمال العام، كنتيجة للملاحظة الذكية أو السرنديبية⁹ Serendipity، أو نتيجة المعرفة المتقدمة عن الآليات الجزيئية، مثال، الأسبرين من أجل التأثير المضاد للبخار antithro-mosis.

جودة الدواء DRUG QUALITY

يسهل على المُحقّق أو الوصّاف، المهتم بالفارماكولوجيا وعلم السموم toxicology والمداواة نسيان الأهمية الرئيسية للمظاهر الكيميائية والصيدلانية حيث يُعد الدواء أو المستحضر المشوّب impure وغير الثابت سبب الاستعمال، إن بقاء الأدوية نقية بعد 5 سنوات من التخزين في مناخات حارة ورطبة يعدّ مسألة حيوية للمداواة. ويكون سجل المصنّعين الذين يوفرون ذلك مؤثراً.

الدراسات قبل السريرية على الحيوانات¹⁰

Preclinical studies in animals

يجري القيام بالاختبارات التالية عموماً:

- الديناميكيات الدوائية Pharmacodynamics: لاكتشاف الأفعال الوتيقة الصلة بالاستعمال العلاجي المفترض، والتأثيرات الأخرى لمجال الجرعات.
- الحرائك الدوائية Pharmacokinetics: لاكتشاف أسلوب توزّع الدواء في الجسم ونبذه عنه.

⁹ تُعدّ السرنديبية Serendipity حقيقةً لصنع الابتكارات بواسطة الحصادة sagacity العامة أو بالصدفة أو بالخطأ. وتشتق من حكاية الجن fairy حول ثلاثة أمراء في سر نديب (سري لانكا Sri Lanka) كانوا يملكون هذه الملكة faculty السعيدة.

¹⁰ لا تستخدم جميع الحيوانات كالفأر والجرذ والقنّاد hamster والخنزير الغنسي والأرنب والقطّة والكلب والنسّانس (من أجل دواء واحد).

وقد تُطلب اختبارات إضافية.

الباكرة على الإنسان ما لم نجد سبباً وجيهاً للشك بالدواء، ومثال ذلك، إذا كان اختبار توليد الطفرة mutagenicity غير مُرضٍ؛ البنية الجزيئية، التي تتضمن المُستقلبات المشابهة في الإنسان، تسبب الشك؛ أو عندما تزيد الدراسات الهيستوباثولوجية على الجرعة المتكررة عند الحيوانات من الشكوك.

وقد تُطلب اختبارات السرطنة بدرجاتها الكاملة (على مدى معظم حياة الحيوان) فقط عندما ينبغي إعطاء الدواء للإنسان لأكثر من عام، أو عندما يُماثل الدواء مُسرطناً carcinogen بشراً معروفاً، أو إذا كان مُطفرأً mutagenic (في شروط وثيقة الصلة بالاستعمال البشري) أو عندما يمتلك فعلاً ناهضاً agonist هرمونياً نوعياً على عضو رئيسي.

قد يُسأل، لماذا ينبغي إعطاء أي مركب جديد للإنسان قبل إكمال الدراسات الرسمية للسرطنة بكامل تدريجياتها. فيأتي الجواب في كون الاختبارات على الحيوان مُنبئات غير أكيدة¹¹ بحيث يجعل مثل هذا المطالب تطوير الدواء باهظ الثمن اجتماعياً إلى درجة الضرر الخطير بالإنسان، وقد يستدعي إيقاف المجازفات المالية الضخمة غير المألوفة والقيّمة. وعلى سبيل المثال، يحصل التخلف فعلياً عن الاختبارات الواجب إجراؤها على مركبات كثيرة جداً لأسباب أخرى. قد يبدو هذا صحيحاً أو خطأ، لكنه واقع الحال.

اختبار سمّيات المستحضرات الدوائية المشتقة من التكنولوجيا البيولوجية Toxicology testing of biotech-nology-derived pharmaceuticals لا يُعدّ النظام المعياري للدراسات السمية ملائماً للمستحضرات الدوائية المشتقة من التكنولوجيا البيولوجية. وسيعتمد انتقاء الأنواع species على تعبير expression المُستقبلة receptor الوثيقة الصلة. وقد

¹¹ حصل تعليق فكمي ساخر "سردونيسي sardonic" على وثيقة الصلة بين الإنسان واختبارات السرطنة على الحيوانات، بواسطة مُحققين أحدثوا السرطان في الحيوانات باستعمال "الدائمات" الأمريكية American "dimes" (قطّع نقدية من فئة 10 سنتات) وبطاقات بلاستيكية أو بطاقات الائتمان. فأوصوا حكومة الولايات المتحدة بحظر المال لأنه غير مأمون على البشر (Moore GE et al 1977, Journal of the American Medical Association 238: 397).

الجدول 1.3: متطلبات سمية الجرعة المفردة والمتكررة، لدعم الدراسات على المتطوعين الأصحاء الطبيعيين (المرحلة 1) وعلى المرضى (المرحلة 2) في الاتحاد الأوروبي (EU)، والمراحل 3.2.1 في الولايات المتحدة الأمريكية USA واليابان¹.

مدة التجربة السريرية	المدة الأدنى لدراسات سمية الجرعة المتكررة	غير القوارض	القوارض
جرعة مفردة	2 أسبوع ²	2 أسبوع	
حتى 2 أسبوع	2 أسبوع	2 أسبوع	
حتى 1 شهر	1 شهر	1 شهر	
حتى 3 أشهر	3 أشهر	3 أشهر	
حتى 6 أشهر	6 أشهر	6 أشهر	
< 6 أشهر	6 أشهر	مزمن ³	

1. في اليابان يوصى بالتصرف بدراسات سمية أطول مدّة كما هو معطى في الجدول 2.3. عند عدم وجود المرحلة 2 ذات مدّة مكافئة لتجارب المرحلة 3 من الخطوة.
2. في الولايات المتحدة، تستطيع دراسات الجرعة المفردة المصنّمة على نحو خاص مع فحوصات ممتدة أن تدعم الدراسات السريرية للجرعة المفردة.
3. قد تطلب السلطات التنظيمية دراسة مدتها 12 شهراً، أو تقبل دراسة 6 أشهر، مُعيّنة على أسس الحالة - فالحالة case-by-case basis، التجربة السريرية.

الجدول 2.3: متطلبات سمية الجرعة المتكررة، لدعم دراسات المرحلة 3 في الاتحاد الأوروبي EU والتسويق في جميع المناطق¹.

مدة التجربة السريرية	المدة الأدنى لدراسات سمية الجرعة المتكررة	غير القوارض	القوارض
حتى 2 أسبوع	1 شهر	1 شهر	
حتى 1 شهر	3 أشهر	3 أشهر	
حتى 3 أشهر	6 أشهر	3 أشهر	
< 3 أشهر	6 أشهر	مزمن ²	

1. عندما يوصى بالدراسة المزمّنة على غير القوارض ويكون الاستعمال السريري < 1 شهر.
 2. قد تطلب السلطات التنظيمية دراسة مدتها 12 شهراً أو تقبل دراسة 6 أشهر، مُعيّنة على أسس الحالة - إثر حالة case-by-case basis.
- لا تُطلب اختبارات السرطنة carcinogenicity (قدرة التورم oncogenicity) التي عادة ما تحدّد قبل الدراسات

الناس باشمزاز. يلفت اختصاصيو السموم الخبراء الانتباه إلى ما يلي:

تستند معظم الاختبارات السمية (وهي موضع انتقاد أخلاقي على نحو خاص) ويجزم إلى الدراسات على الحيوانات الكاملة لأجل إمكانية الاقتراب إلى تعقيد التعضي في أجهزة الجسم البشري، إضافة لإمكانية اكتشاف أي عقايل للامتصاص المتغير وكذلك الاستقلاب والاطراح، ليس لإظهار التأثيرات السامة المباشرة فحسب، بل لإظهار تلك التأثيرات السامة الثانوية أو ذات الطبيعة غير المباشرة التي تُعزى إلى الشذوذات المُحرّضة بآليات متكاملة أو إلى التأثيرات البعيدة المُستقلّبة metabolite سام مُنتج في عضو ما ويؤثر على آخر¹³.

لا يعد استعمال الحيوانات مبرراً على نحو إجمالي ما لم يُحصل على نتائج مفيدة للإنسان. إن الحيوانات مشاهمة للإنسان في مظاهر معروفة وكثيرة، لكنها غير ذلك في مظاهر كثيرة أخرى. ويجري تحديد أكثر لاختبارات التكهّن المخففة ويزداد حذفها. وسيمضي وقت طويل قبل أن تُعدّ الاختبارات في المختبر in-vitro صامدة بدرجة كافية لإزالة الحاجة للاختبارات على الحيوانات الكاملة، لكننا نرحب بالتقدم الذي يجري إنجازه باتجاه هذه الغاية. ولا يعد الحافز على إزالة الاختبارات على الحيوان الكامل أخلاقياً فحسب، بل اقتصادي أيضاً من أجل التكلفة الباهظة للحيوانات الكاملة، في تربيتها وإسكانها وحفظها صحياً. يوصي الاتحاد الأوروبي الباحثين باختيار طرق التجارب على الحيوان غير (الكامل) عندما تكون مُرضية علمياً (و) ومتاحة عملياً بدرجة معقولة.

التكهّن Prediction

غالباً ما يُشار إلى أن الدلائل الإرشادية التنظيمية ليست متطلبات قاسية لكي تطبق عالمياً. ومهما كان القصد، فهي تنزع إلى أن تُعامل كمتطلبات من الحد الأدنى فقط بسبب خوف مدراء البحوث من اختطار تأخير البرامج المُتسّقة الباهظة التكاليف عند الاختلاف حول النتيجة وعودتهم إلى

تُدرس بروتينات نديدة homologus أو حيوانات طافرة transgenic مُعبّرة expressing للمستقبلة البشرية، عندما لا تتاح الأنواع المناسبة. وقد تُطلّب دراسات مناعية إضافية وتُعدّل دراسات السمية الجينية genotoxicity والسرطنة carcinogenicity.

يجب تكثيف دراسات التوالد Reproduction studies

بسبب التنوع diversity والتحول في العمليات الفيزيولوجية التي قد تتأثر، لأن عقايل الخطأ في هذا الحقل مروعة جداً. وتتضمن هذه الاختبارات، التأثيرات على الخصوبة fertility وعلى قدرة التوالد وعلى تخلق الأعضاء الجنينية fetal organogenesis وعلى النمو السابق والمحيط بفترة الولادة. وعادة ما تجري الدراسات على الثدييات، عادة الجرذ. ويجري استخراج دراسات التطور المضغي الجنيني embryo-fetal development على غير القوارض، وعادة ما يكون الأرنب. تتضمن دراسات التطور الآجل، النمو والسلوك والوظيفة الفكرية للذرية progeny وخصوبتها (التأثير على الجيل الثاني).

دراسات قابلية التّحمّل الموضعي Local tolerability

studies يعطى دواء الاختبار بالطريق الفموي في معظم دراسات الجرعة الحادة والمتكررة. وتُطلّب دراسات إضافية عندما يكون الطريق السريري للإعطاء هو الحقن. ومثلاً غرضان. الأول هو تعيين مدى كفاية امتصاص الدواء، ومثال ذلك، بالاستنشاق، والثاني هو اختبار قابلية التّحمّل الموضعي، ومثال ذلك، بطريق الجلد percutaneous أو بالوريد intravenous.

من الواضح أن جميع هذه الاختبارات المذكورة اعلاه تُكوّن جهداً مختبرياً رئيسياً يحتاج إلى مهارات علمية متنوعة وإلى مورد مالي هام.

الأخلاقيات¹² ETHICS

لن يقرأ أحد المخطط السابق بارتياح، وسيقرأه بعض

¹² إن المناقشة الرائعة لهذه المسائل الأخلاقية موجودة في Paton W1984

Zbinden G 1990 في Man and mouse. Oxford, London

Alternative to animal experimentation. Trends in pharmacological Sciences 11: 104

J M, Lasagen L (eds) Pharmaceutical Medical. Arnold, ¹³ London

المختبر، والتأجيل الناجم عن ذلك وفقدان المال أيضاً.

إن معرفة طراز فعل الدواء الجديد والقوي وعلى نحو واضح وكبير، تُحسّن التكهّن من الدراسات الحيوانية بما سيحدث عند الإنسان. وينبغي الحصول على مثل هذه المعرفة عندما لا يكون ذلك عملياً؛ وكثيراً ما يعدّ هذا سهلاً تماماً، لكنه يستحيل في أحيان أخرى. ولقد أدخِلت كثير من الأدوية على نحو مأمون من دون مثل هذه المعرفة، ولم يصنع اكتساب هذه المعرفة فرقاً هاماً على الدوام في استعمال هذه الأدوية، ومثال ذلك، مضادات المكروبات إذ يجري دمج الدراسات الفارماكولوجية مع دراسات اختصاصيّ السموم لبناء صورة عن تأثيرات الدوائية غير المرغوبة والمرغوبة.

يعرف المحققون *investigatores* في الاختبار الفارماكولوجي ما يتطلعون إليه ويختارون التجارب التي تلبّي أغراضهم.

أما في الاختبار السّمي فيمتلك المحققون أفكاراً أقل وضوحاً عما يتطلعون إليه؛ إذ يتحرّون عن الاختطار، وعن غير المتوقع وغير المتكهّن، وعن الأشياء الروتينية الرئيسية والمحددة التي يجب عليهم إجراؤها. لهذا يعدّ اختبار السمية عرضةً للروتين والغفلة عن تلبية المتطلبات التنظيمية إلى مدى أكبر من ما هو في الدراسات الفارماكولوجية. وتُعدّ القيمة التكهنية للسموميات الخاصة (الواردة سابقاً) خلافةً على نحو خاص.

تعدّ جميع الأدوية سموماً عندما تعطى بمقدار وافٍ، ومهمّة اختصاصيّ السموم استنتاج فيما إذا كان الدواء يعمل كسم للحيوانات وكيف يتم ذلك، وإعطاء الرأي عن الاعتداد الإحصائي *significance* للمعطيات في ما يتعلّق بالاختطارات التي تميل إلى الحدوث عند الكينونات البشرية. وستبقى هذه المهمة مستحيلة تقريباً إلى أن تتاح الإيضاحات الجزيئية عن جميع التأثيرات. إن اختصاصيّ السموم في وضع لا يحسدون عليه. فعندما يجري إدخال دواء مفيد على نحو مأمون يعدّون قائمين بواجبهم لا أكثر. لكنهم يُدعَوْنَ لإيضاح سبب وقوع الفشل في التكهّن عندما يحدث حادث ما. وعندما يتكهّنون بعدم مأمونية مركب كيميائي بالنسبة للإنسان على نحو

خاص، فإن مثل هذا التكهّن لا يُختبر أبداً.

الاستنتاج بناءً على الاختبار قبل السريري

CONCLUSION ON PRECLINICAL TESTING

يجري تطوير الأدوية للاستعمال الطويل الأمد في شروط بسيطة جداً أو نسبية، ومثال ذلك، القلق الخفيف *minor anxiety*، ويُقلّل هذا من استعداد المجتمعات الميسورة لتحمل الانزعاجات الفيزيائية والفكرية الصغيرة، ومن الطلب والإمداد المتزايد من أجل أدوية أكثر مأمونية. ولا يُنقص الاختطار في إدخال الأدوية الجديدة سوى المعرفة العميقة بالآليات الجزيئية. وتعدّ إخفاقات التكهّن حتمية أحياناً ويرافقها احتجاجات للجمهور عنيفة.

ولن تُستخدم الموارد المحدودة من القدرة البشرية العلمية والأموال على أفضل مزاياها عندما يُسمح للصدمة العمومية، من قبل الناس حول الثاليدومايد *thalidomide* "الملحق" والأحداث المرافقة، بالتعبير عن نفسها ضمن القواعد والتعليمات الحكومية التي تتطلب الزيادة المفرطة في الاختبارات الباهظة التكاليف (يعدّ اختبار السمية باهظاً جداً)، وتعمل كثير من هذه التنظيمات إلى الشك في أي شيء عدا الحيوانات المعنّية. تمنع مثل هذه السياسة المختبرات الصناعية من تكريس الموارد للاستقصاء عن الآليات الجزيئية لفعل الدواء، وفي معرفة أي من هذه الآليات المنفردة تُضَع الصحة مع المأمونية.

عندما يلبي الاختبار قبل السريري المطوّر والوكالة التنظيمية الوطنية أو الدولية يكون الوقت قد حان لإعطاء الدواء للإنسان، وكذلك لإطلاق البرنامج التجريبي الذي يقرّر فيما إذا كان الدواء *drug* دواءً *drug* فحسب (مادة علاجية ذات مخاطر) أو علاجاً *medicin* (دواءً مأموناً نسبياً). وهذا هو موضوع الفصل التالي.

الأدوية والأمراض اليتيمة

Orphan drugs and diseases

يُعدّ اقتصاد السوق الحرّ مسؤولاً لترك الأمراض النادرة غير معالجة، ومثال ذلك بعض السرطانات (في جميع الدول)

- Di Masi J A 1995 Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 58: 1
- Dollery C T 1999 Drug discovery and development in the molecular era. *British Journal of Clinical Pharmacology* 47: 5-6
- Fears R, Robert D, Poste G 2000 Rational or rationed medicine? The promise of genetics for improved clinical practice. *British Medical Journal* 320: 933
- Gale E A M 2001 Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 357: 1870-1875
- Graeme-Smith D G 1999 How will knowledge of the human genome affect drug therapy? *British Journal of Clinical Pharmacology* 47: 7-10
- Lachmann P 1992 The use of animals in research. *British Medical Journal* 305: 1
- Lasagna L 1982 Will all new drugs become orphans? *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 31: 285
- Meyer B R 1992 Biotechnology and therapeutics: Experimental treatments and limited resources. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 51: 359
- Roses A D 2000 Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *The Lancet* 355: 1358-1361
- Smith A E 1999 Gene therapy — where are we? *Lancet* 354 (suppl 1): st1-4
- Sykes R 1998 Being a modern pharmaceutical company. *British Medical Journal* 317: 1172
- Wolf R C, Smith G, Smith R L 2000 Pharmacogenetics. *British Medical Journal* 320: 987-990

وبعض الأمراض الشائعة، ومثال ذلك العدوى الطفيلية (في الدول الفقيرة).

عندما لا يتطور الدواء drug إلى دواء medicine قابل للاستعمال بسبب عدم قدرة المطور تغطية التكاليف عندئذ يطلق على هذا الدواء بالدواء اليتيم وعلى المرض بالمرض اليتيم؛ والذي يُعاني هو يتيم الصحة¹⁴. لهذا يتحتم ترخيص الأدوية drugs من أجل الأمراض النادرة على قاعدة متطلبات أقل مما هو مثالي البيئة السريرية.

يقع علاج هذه الأوضاع على عاتق الحكومة نفسها في القيام بتطوير الدواء (الذي يحتمل أن يكون غير ناجح) أو بتقديم حوافز حكومية، ومثال ذلك، الإعفاء من الضريبة، وتقديم الإعانات المالية وحقوق التسويق الاستثنائية إلى الشركات الصيدلانية، وفي حالة الدول الفقيرة يجتهد تنفيذ برامج المساعدة الدولية؛ يجري الآن تنفيذ مثل هذه البرامج¹⁵.

دليل القراءة الإضافية

GUID TO FUTURE READING

- Banks R E et al 2000 Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet* 356: 1749-1756
- Beeley N, Berger A 2000 A revolution in drug discovery: combinatorial chemistry still needs logic to drive science forward. *British Medical Journal* 321: 581-582
- Black J W 1986 Pharmacology: analysis and exploration. *British Medical Journal* 293: 252
- Crystal R G 1995 The gene as a drug. *Nature Medicine* 1: 15

¹⁴ تبلغ تكلفة علاج مريض بداء غوشيه المخزن للجسيم الشحمي Gaucher's liposome storage disease الوراثي والنادر (داء غوشيه هو شحام الغلوكوزيل سيرا) بواسطة إنزيم مهندس وراثياً 145000 إلى 400000 دولار أمريكي سنوياً وفقاً لوخامة المرض. فمن ذا الذي يمكنه أو يمكنه الدفع؟ وتحدث مواقف كثيرة من هذا القبيل.

¹⁵ يُضفي المميز الرسمي لحالة الدواء اليتيم في الولايات المتحدة الأمريكية (240 مليون نسمة) عندما يصيب المرض الوثيق الصلة بهذا الشأن أقل من 200.000 شخص؛ وفي اليابان (121 مليون نسمة) عندما يصيب المرض أقل من 50000 شخص.

Evaluation of drugs in man

تقييم الأدوية عند الإنسان

الملخص (يتابع)

الإضافية لمقارنة الأدوية medicines الجديدة مع تلك الموجودة، مطلوبة أيضاً. وتشكل هذه أسس مقارنات الفاعلية والمردود.

تتضمن الموضوعات ما يلي:

- المداواة التجريبية.
- أخلاقيات البحوث.
- الإدخال الرشيد للدواء الجديد.
- الحاجة إلى الإحصائيات.
- أنماط التجارب: التصميم design، الحجم size.
- تحليل ميتا Meta – analysis
- علم الأدوية الوبائي pharmacoepidemiology.

المداواة التجريبية

Experimental therapeutics

تتنامى مشكلة من ستختبر الأدوية عليهم كلما ازداد عدد الأدوية الكامنة إنتاجاً. ثمة مجموعتان رئيستان هما: المتطوعون الأصحاء والمرضى (إضافة للمرضى غير المتطوعين، نادراً). تساعد الدراسة على المتطوعين الأسوياء في تعيين المأمونية وقابلية التحمل والحرائك الدوائية، ويضاف تعيين التأثير الديناميكي من أجل بعض الأدوية، ومثال ذلك، مضادات التخثر anticoagulants والعوامل المبتحة. ولا يمكن استقصاء التأثير الديناميكي وكذلك الفاعلية العلاجية لمعظم الأدوية إلا على المرضى، ومثال ذلك، أدوية الباركنسونية والأدوية المضادة للمكروبات. تُعدّ المجموعتان الرئيستان السابقتان من الأشخاص متكاملتين. ولا يمكن استثنائهما بطريقة تبادلية في تطوير الدواء. ويُعدّ إدخال العوامل الجديدة إلى أي من

يجب أن نكون جريئين في بحثنا عن الحقيقة؛ وإذا لم ننجح في إيجادها، فيجب على الأقل أن نكون أقرب إليها من الحاضر (Galan AD130-200).

الملخص

يهتم هذا الفصل بالمعالجة الدوائية المرتكزة إلى البيئة. يجري إدخال أدوية جديدة بواسطة الدراسات الفارماكولوجية على أعداد زائدة من المتطوعين الأصحاء و/أو المرضى لاكتساب معلومات كافية لتبرير الدراسات العلاجية الرسمية. وغالباً ما يكون كل منها تجربة معشاة ذات شواهد rando-mized controlled trial حيث يجري طرح سؤال مؤطر بدقة ويُجاب عنه عبر معالجة مجموعات متكافئة من المرضى بطرق مختلفة.

تُعدّ موافقة المرضى المستنيرة (عن علم وإطلاع). مفتاحاً لأخلاقيات مثل هذه الدراسات، وكذلك التصميم العلمي الناجع والمراجع بواسطة لجنة أخلاقيات البحوث research ethics committee المستقلة. وأما حسابات حدود الثقة confidence intervals والاعتداد الإحصائي statistical significance فهي العوامل التفسيرية الرئيسية لتحليل نتائج التجربة. وتراعى احتياجات الاعتداد السريري القوي من خلال حدود التجارب السريرية ذات الشواهد controlled clinical trials. ويفضل التعبير عن ذلك، لا بوضع الفروق بالنسبة المئوية فحسب، بل أيضاً بالفروق المطلق أو المتبادل reciprocal، وعدد المرضى الواجب معالجتهم للحصول على النتيجة المرغوبة. وقد تتضمن النتيجة كلاً من النجاعة efficacy والمأمونية safety.

إن دراسات التردد surveillance والتبليغ بالتقارير عن التفاعلات الضائرة العفوية تُعَيّن الشاكلة السريرية للدواء ومن ثمّ تتحرى عن الأحداث الضائرة النادرة. وتُعدّ التجارب

المجموعتين ذا مُشكلات أخلاقية وعلمية.

ينبغي للأطباء امتلاك الأساس المعرفي وتطبيق مبادئ
المداواة التحريية نظراً لوجود أربعة أسباب رئيسية وهي:

1. ينبغي أن يستند الانتقاء الأمثل لجرعة الدواء النوعية
الموجهة لمرضى نوعي على بحث سريري جيد. ويعد إعطاء
أي دواء جديد للمريض تمريناً في المداواة التحريية.
2. يجري اكتناف الأطباء شخصياً وعلى نحو متزايد.
3. يُعدّل البحث العلاجي الجيد الممارسة السريرية.
4. توفر مثل هذه الدراسة تمريناً في التفكير الأخلاقي
والمنطقي.

لا يمكن للأطباء ببساطة، القراءة بالتفصيل وتقييم ما
ينفعهم من جميع الدراسات المنشورة (عادةً بالمئات) والتي
قد تؤثر على ممارستهم. لذا يتجهون إلى مقالات بحثية
متخصصة وملخصات¹ تتضمن تحليل ميثاكدليل، ومع هذا
يجب على القراء الاقتراب من تلك المقالات والملخصات
بأسلوب نقدي.

كثيراً ما يُتَّهم الطب الحديث بالتطبيق القاسي للعلم على
المشكلات البشرية وبانقاص مرتبة الاهتمام الفردي على أفراد
المجموعة (المجتمع)². تتطلب الهيئات التنظيمية الرسمية تقييماً

¹ ان العديد من المقالات (توجد مجلات كاملة مكرسة للمراجعة) ذات جودة
ضعيفة، إنها فقط مجرد التبليغ عن آراء المؤلفين الأصليين بأسلوب غير نقدي.
ولكن ينبغي توفير المراجعة النقدية العالية الجودة. لهذا انطلقت مجلة عنوانها
الطب المستند إلى البينة Evidence Based medicine - في عام 1995.

² يعد دليل الباحثين في هذا الشأن واضحاً. ويُصرَّح إعلان هلسنكي (أديبرا
Edinburg تنقيح عام 2000) للجمعية الطبية العالمية Word Medical
Association بما يلي "... ينبغي أن تحوز الأمور المتعلقة بالكيونة السلمية
للموضوع الإنساني على الأسبقية في اهتمامات العلم والمجتمع"....
وُصِّحَ أيضاً المقالة 7 من الميثاق الدولي للحقوق المدنية والسياسية للجمعية
للعمامة للأمم المتحدة المقرّر عام 1966 "لا يجوز إخضاع أي شخص
للتحريب الطبي أو العلمي دون موافقته المستنيرة. هذا يعني تأهيل
الأشخاص لمعرفة إجراءات إدخالهم في البحث والاعتقاد بعدم ضرر هذا
البحث. ولكن، يوجد أشخاص لا يُعطون موافقة (عن علم)، ومثال ذلك،
الشخص الخرف demented. تُدرك الآن الحاجة إلى إجراءات لمثل هذه
الحالة، حيث يوجد بيان متفق عليه مفاده أن هؤلاء المرضى وهذه الأمراض
هم أبنام المعالجة ما لم تجرى البحوث.

علمياً للأدوية. ويحتاج مطوّرو الأدوية إرضاء المنظمين
الرسميين ويسعون أيضاً إلى إقناع المهن الطبية المتزايدة التعقيد
لوصف منتجهم. ويُعدّ المرضى أيضاً بعيدين الآن أكثر عن
الدراية بمزايا أدويتهم ومحدودياتها بالمقارنة مع مثل ما اعتادوا
سابقاً. ولهذا الأسباب، يميل التقييم العلمي للدواء كما هو
موصوف هنا إلى الزيادة في الحجم وسيُحتمل الأطباء المُكتشفون
المسؤولية تجاه أخلاقيات ما يفعلونه، حتى ولو لم يؤديوا
دوراً شخصياً في تصميم الدراسة.

لذا سنوفّر مناقشة موجزة عن بعض المظاهر الأخلاقية
الوثيقة الصلة (ولاسيما التجارب المعشاة ذات الشواهد
(randomized controlled trial).

البحث³ الذي يكتنف البشر

RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS

يمكن القيام بالتمييز بين:

- **العلاجي Therapeutic**: الذي قد يمتلك تأثيراً علاجياً فعلياً
مما يتيح معلومات يمكن استعمالها لمساعدة الأشخاص
المشاركين كذلك،
- **اللاعلاجي Nontherapeutic**: الذي يتيح معلومات لا
يمكن استعمالها مباشرة على الأشخاص، ومثال ذلك،
المتطوعون الأصحاء دائماً، والمرضى كثيراً.

يُعدّ هذا عزلاً اصطناعياً إلى حد ما، لأن بعض التجارب
"العلاجية"، أي التي تكتنف استعمال أدوية فاعلة جديدة،
قد لا يكون لها منفعة علاجية للمشاركين عبر تصميمها
والقصد منه. قد تستعمل، على سبيل المثال، دراسة مجال

³ يستمر تعريف البحث في جلب الصعوبات. يُشتق التمييز بين البحث
الطبيعي والممارسة الطبية المتكررة، من القصد أو النية. ففي الممارسة الطبية
يعد جوهر القصد إنتفاع المريض الإفرادي المستشار للطبيب السريري،
وليس لاكتساب المعرفة عن المنفعة السامة، لذا قد تنشأ مثل هذه المعرفة على
نحو عارض من الخبرة السريرية المكتسبة. أما في البحث الطبي فيكون
القصد الأول هو تقدم المعرفة، وهكذا قد ينتفع المرضى على نحو عام، قد
ينتفع المريض الإفرادي مباشرة أو لا ينتفع Royal College of
Physicians of London 1996 Guidelines on the practice of
ethics committees in medical research involving human
subjects.

لا يجذب بعض الناس كلمة "تجربة experiment" في ما يتعلق بالإنسان، معتقدين أن مجرد استعمالها يقتضي درجة من عدم الملائمة في ما يجري عمله. لذلك ينبغي أن يدرك الجميع المعنى الحقيقي للكلمة، "والتأكيد أو الاستبدال بكلمة محاولة" أو محاكمة أو تجربة trial"، حيث تشقّ منافع الأدوية الحديثة وعلى نحو كامل تقريباً من التجريب ولا يمكن فصل بعض الاختطار عن التقدم الطبي الضخم. ويستند الإجماع الأخلاقي عند جميع الأطباء في أنه ينبغي عليهم أثناء تأكيدهم على رغبتهم في مساعدة المرضى (المبدأ الأخلاقي من النفع) أن لا يسمحوا لأنفسهم أبداً بتعرض الفرد الذي ينشد مساعدتهم لأي مساوئ (المبدأ الأخلاقي لعدم - الإيذاء non maleficence-) وليس "للعالم أو طبيب الحق في اختيار مريض المجتمع".⁷

من الطبيعي إنجاز التجربة العلاجية فقط عندما لا يعرف الأطباء حقاً أيّ المعالجات أفضل، وعندما يجري تحضيرهم لسحب المرضى إفرادياً أو لإيقاف كامل التجربة عند اقتناعهم في أي وقت أن هذا لمصلحة المرضى فيجب أن يفعلوه.

عندما لا يعرف بدقة أن إحدى المعالجات أفضل من الأخرى، أي، عندما يوجد توازن⁸، لا يجري فقدان شيء في النظرية على الأقل عبر المرضى المختارين عشوائياً المعارضين للمعالجات موضع الاختبار، إذ يهتم أي شخص بوجوب تنسي العلاجات الجيدة والتخلي عن المعالجات السيئة قدر الإمكان. وبالطبع، يصعب كثيراً تبرير المعالجة الجيدة إذا كانت المعالجات الموجودة جيدة مقارنة مع كونها سيئة، ويحتمل أن تتنامى هذه الصعوبة. وهذا يتطلب موازنة احتياجات مرضى المستقبل الذين قد ينتفعون من نتائج

جرّعي من دواء خافض لضغط الدم أربعة جرعات، يُتوقع كون إحداها منخفضة جداً وأخرى مرتفعة جداً، بغرض وصف شكل منحني الجرعة - الاستجابة ووضعها. وأكثر من ذلك، كثيراً ما تكون مثل هذه التجارب قصيرة جداً جلب منفعة مُستدامة للمشاركين حتى إذا جرى انتقاء الجرعة الصحيحة.

قد يكون البحث تجريبياً أيضاً (ويكتنف تدخلات مزعجة نفسياً أو باضعة جسدياً) أو لمجرد الملاحظة (كثيراً ما تدعى غير تداخلية noninterventional) (بما في ذلك الدراسات الوبائية epidemiology).

أخلاقيات البحث على البشر⁴

Ethics of research in human

يمتلك الناس الحق في الاختيار من أجل أنفسهم سواء "أشاروكوا في البحث أم لا، أي، إن لديهم الحق في التقدير الذاتي (المبدأ الأخلاقي في الاستقلالية autonomy). وينبغي أن يعطى الناس أي معلومات ضرورية للقيام بالاختيار والموافقة المستنيرة والحق في الانسحاب في أي مرحلة.

تبدو مسألة الموافقة⁵ (المستنيرة) ضخمة في مناقشات أخلاقيات البحث الذي يكتنف البشر، وهي الشأن الرئيسي للجان أخلاقيات البحوث Research Ethic Committees التي تقيم الآن بأمثولات "norm" البحث الطبي.

⁴ أنظر الدلائل الأخلاقية الدولية للبحوث الكيميائية البيولوجية التي تكتنف البشر من أجل تفاصيل الممارسة المكتفة؛ التي قام بإعدادها مجلس المنظمات الدولية للعلوم الطبية Council for International Organization of Medical Science (CIOMS) بالتعاون مع منظمة الصحة العالمية (WHO): جنيف، (1993)، مع التنقيحات). (تتاح منشورات WHO في جميع الدول الأعضاء في الأمم المتحدة UN)، انظر أيضاً دليل الممارسة السريرية الجيدة. المؤتمر الدولي الدليل الإرشادي حول الموائمة الثلاثي الأجزاء Harmonisation Tripartite Guideline. واللجنة الأوروبية للمنتجات الدوائية المسجلة الملكية EU Committee on Proprietary Medicine Products (CPMP/ICH135/95). وأيضاً: Smith 1999 Ethics in Medical research A Handbook; of Good Practice. Cambridge University Press Cambridge.

⁵ تبدو إجراءات الموافقة المستنيرة مثل المعلومات حول احتمالات الخطر أكبر في البحث العلاجي مقارنة مع ما تبدو عليه هذه الإجراءات في الممارسة الطبية.

⁶ معجم أكسفورد الإنكليزي Oxford English Dictionary.

⁷ Kety S, Quoted by Beeher HK 1959 Journal of the American Medical Association 169: 461

⁸ يوجد جدل حول هذا الموقف وبأن ذلك لا يعنّي المرضى الذين يجري إدخالهم في دراسة البحث. حتى عندما تتطلب حالة ما وجود توازن دقيق، فلن يسمح هذا الاعتقاد (الملائمة) بتبرير طلب الموافقة المستنيرة؛ وعادةً ما يمتلك الأطباء آراءً قد تكون مثيرة للمرضى إذا ما جرى إخبارهم بها، التي قد لا تكون كذلك.

الدراسة مقابل المرضى الذين يؤدون دوراً فعلياً ويتناول بعضهم العلاج الجديد (وربما الأقل فعالية)، أي المبدأ الأخلاقي في العدالة⁹.

أخلاقيات التجارب المُضَيَّاة ذات الشواهد، والتجارب الغُفْل

ذات الشواهد

The ethics of the randomized and placebo controlled trial

إنَّ التاريخ، بما في ذلك التاريخ الحديث، مفعَّم بالأمثلة حتى عن أفضل الأطباء المعنيين بالخطأ حول نجاعة ومأمونية العلاجات (الجديدة)، ومن الممكن، بل ينبغي أن يكون هذا الموقف قد جرى علاجه بالاستعمال الأخلاقي للعلم. وقد جرى تلخيص ذلك في هذا التقرير¹⁰.

قد يبدأ تحليل المُشكلات الأخلاقية للتجارب السريرية بالسؤال المؤلف والطويل لفلسفة الأخلاقيات. ما طبيعة اليقين المطلوبة ودرجته من أجل القرار الأخلاقي؟ وعلى نحو أدق، هل يوجد فارق أخلاقي وثيق الصلة بين استعمال الطرق الإحصائية واستعمال طرق أخرى في المعرفة، مثل الخبرة والإحساس العام والتخمين وغير ذلك؟ وعندما يتحمَّ اتخاذ قرارات غير أكيدة، فهل توجد أخلاقيات أكثر أو أقل للاختيار والقبول بواسطة الطرق الإحصائية لتعريف "اليقين" بالمقارنة مع ما يستدلُّ عليه بواسطة الحس الباطنسي لشخص ما أو بخبرته المدهشة؟ يجري طرح هذه الأسئلة مع التأكيد على الحتمية الأخلاقية لاستنتاج التجربة السريرية عندما تظهر "نزعة"، ويمكن أن يتألف اختيار الأساليب الإحصائية في كثير من الأحوال من أسلوب أخلاقي مقبول لمشكلة اتخاذ القرار غير المؤكَّد.

⁹ إنَّ ورود الدواء الفعال القوي في حالة المرض المسبب للعجز disabling المفتقد للعلاج الناجح، يوجَّح مشاعر جميع المعنيين على نحو لا يقاوم في ما يتعلق بالإمداد المخصص لمثل هذه الدراسة. وحصل هذا الموقف من أجل الدراسة الأولى على الانتروفيريون البينا interferon beat في التصلُّب المتعدَّد multiple sclerosis. يسعى المصنعون لإكمال ترتيباتهم المباشرة بالنجاح عشوائياً من أجل المرضى (ذوي التشخيص المُجاز) للدخول في التجربة ذات الشواهد والغفل المختارة عشوائياً. يغضب بعض المرضى (وقالوا هذا في التلفزيون) عندما يدركون أنهم جرى تخصيصهم بالدواء الغُفْل (British Medical Journal 1993, 307: 958; placebo Lancet 1993, 343: 169). وليس واضحاً كيف يمكن جعل الموقف أكبر نجاحاً.

¹⁰ European Journal of Clinical Pharma 1980, 18: 129

يطرح استعمال الغُفْل (أو الدمية dummy) مسائل أخلاقية وعلمية. إذ ثمة حالات قطع واضحة عندما يكون استعمالها غير مقبول أخلاقياً ولا لزوم له علمياً، ومثال ذلك، التجارب الدوائية في الصرع epilepsy والتدرن tuberculosis، إذ تتضمن المجموعات الشاهدة مرضى يستعملون أفضل العلاجات المتاحة. فمن غير الضروري أن يتطلب استعمال الغفل حرمان المرضى من المعالجة الفعالة (عندما تكون كذلك). إذ يمكن إضافة الدواء الجديد والغفل مقابل أرضية المعالجة المنحزرة، ومثال ذلك فشل القلب. وهذا ما يُدعى "الإضافة على" التصميم.

تعد قوة التجربة العلاجية الفارماكولوجية الحاملة (الغفل)

مضيئة في الجوانب التالية:

• تمييز التأثيرات الديناميكية الدوائية للدواء عن التأثيرات النفسية لفعل الدواء والأحوال المحيطة به، ومثال ذلك، الاهتمام الزائد من الطبيب، والزيارات الكثيرة المتكررة، وقد يكون لهذه الأخيرة أثر الغُفْل. وهي شائعة في التجارب الدوائية المضادة للاكتئاب، والمضادة للسمنة antiobesity الخافضة لضغط الدم.

• تمييز تأثيرات الأدوية عن تموجات المرض الحادثة مع الزمن وغيرها من العوامل الخارجية التي تتيح معالجة" فعالة أو بالعكس، ويجري الإبقاء على ذلك أخلاقياً. ويُدعى هذا أيضاً "حساسية المقايسة" في التجربة.

• تجنب الاستنتاجات الخاطئة. إنَّ استعمال الأدوية الغفل ذو قيمة في المرحلة I من دراسات الأدوية الجديدة على المتطوعين الأصحاء للمشاهدة في تحديد ما إذا كانت الأحداث الضائرة بالحد الأدنى وإن تكررت وهل تتعلق بالدواء أم لا. وتفيد الأدوية الغُفْل أيضاً في التمييز بين الاستنتاجات الحقيقية والتخيلية في تجارب قصيرة الأمد مع أدوية مسكَّنة جديدة.

ولما كان اللجوء إلى العلاجات الغفل يطرح مُشكلات أخلاقية، فغالباً ما يُعدَّ مفضلاً في الاستعمال المستمر للعلاجات ذات النجاعة أو المأمونية غير المثبتة. ويمكن التغلب على المعضلة الأخلاقية للأشخاص الذين يعانون بسبب تناولهم

الموافقة على هذا البحث. (انظر Lewis et al. 2002 p.71).

إصابة الأشخاص موضع البحث

Injury to research subjects

يُثار ويناقش السؤال عن التعويض من أجل الإصابة الحادثة (الفيزيائية) بسبب الاشتراك في البحث. وببساطة، ثمة فروق جوهرية بين موقف المتطوعين الأصحاء (سواءً دُفع لهم أم لا) وبين موقف المرضى الذين قد ينتفعون، في بعض الحالات، من يجري إعدادهم للقبول على الرغم من احتمال تعرّضهم لمخاطر جمة بالخط. ولا يوجد جواب بسيط. ولكن ينبغي مواجهة هذا الموضوع دائماً في كل بحث يحمل اختطاراً، ويتضمن ذلك اختطار المعالجة الفعالة المعروفة والتي تستحق بذل العناية.

تبين دلائل مجلس المنظمات الدولية للعلوم الطبية بالتعاون مع منظمة الصحة العالمية CIOMS/WHO ما يلي:

يُحوّل الأشخاص موضع البحث الذين يعانون من إصابة فيزيائية كنتيجة لمشاركتهم للمساعدة المالية أو غيرها بحيث يجري تعويضهم على نحو عادل من أجل العلة أو العجز المؤقتين أو الدائمين. وفي حال وفاتهم يُحوّل ذوهم بالتعويض المادي. وقد لا يجري التنازل عن حق التعويض أو إرجاؤه.

لذا ينبغي إخبار الأشخاص موضع البحث عند إعطائهم موافقتهم المستنيرة (عن علم) في المشاركة إذا ما وجدت نصوص للتعويض في حال الإصابة الفيزيائية والأحوال التي يجري بها تسليم ذلك التعويض لهم أو لذريهم.

الدفع للأشخاص في التجارب السريرية

Payment of subjects in clinical trials

يجري الدفع للمتطوعين الأصحاء لكي يؤدوا دوراً في التجربة السريرية. وينبغي تعويضهم عن عدم الارتياح والملازمة inconvenience وهذا منطقي إذ لن ينتفعوا من تناول المعالجة. وثمة خط دقيق فاصل بين هذا وبين الحوافر المالية ولكن من غير المحتمل أن تجري الآن سوى قلة ضئيلة من الدراسات على المتطوعين الأصحاء من دون اتفاق مسبق "على أجور هذه الخدمة وشروطها". والأهم من هذا كله أن تُعدّ المبالغ المكتنفة متناسبة مع الاستقصاءات الباضعة ومع طول فترة الدراسات. وينبغي التصريح عن الأموال وعن موافقة لجنة الأخلاقيات.

الغفل (أو الدواء غير الفعال) غير تصميم تجارب سريرية تتيح آليات للسماح لهم بإجراء سحبهم ("هروبهم") عند الوصول إلى معايير معروفة، ومثال ذلك، المستويات العالية لضغط الدم التي تمثّل فشلاً للمعالجة.

ينبغي على المحققين investigators الذين يفترضون استعمال الغفل أو يحتفظون بالمعالجة الفعالة أن يبرّروا قصدهم الخاص. وتكون المتغيرات التي يجب مراعاتها ما يلي:

- وخامة المرض.

- فعالية المعالجة المعيارية.

- إذا ما كانت غاية الدواء الجديد الخاضع للاختبار إعطاء تفريج أعراض symptomatic relief فحسب، أم يمتلك قوة الرقاية أو يُبطئ الحدث المتعدّد العكس irreversible، ومثال ذلك السكتة stroke أو احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction

- طول المعالجة.

- الغرض من التجربة (التكافؤ، الأسبقية أو عدم النقص).

وهكذا قد يعدّ أخلاقياً تماماً مقارنة مسكّن جديد مقابل الغفل لمدة أسبوعين في معالجة الفُصال العظمي osteoarthritis للورك hip (في غياب المسكنات المتاحة). ولن يكون أخلاقياً استعمال الغفل وحيداً كمقارن في تجربة مدّتها 6 أشهر لدواء جديد في التهاب المفاصل الروماتيزمي الفعال، حتى مع غياب التسكين analgesia.

يعتمد الاستعمال الدقيق للغفل على تصميم الدراسة أي سواء أكان ذلك تعابرياً crossover، عندما يتناول جميع المرضى الغفل placebo عند بعض النقاط من التجربة، أم أكان بتصميم المجموعة الموازية parallel group، عندما يتلقى الغفل أحد الأتراب cohort فقط. وعموماً يسهل على المرضى إدراك مفهوم التمييز بين الآثار المتخيّلة من العلاج وتلك التي سببها الفعل المباشر على الجسم. وبشرط أن يجري تنوير الأشخاص موضع البحث على نحو ملائم وأن يعطوا الموافقة بحرية، وأن لا يكونوا موضعاً للمحادثة في أي اتجاه أخلاقي؛ لكن يُعدّ المريض الذي يعطى الدواء الغفل مخدوعاً في غياب الموافقة وسترفض لجان أخلاقيات البحوث على نحو محقّ

أيضاً: "ومن الممكن ضياع وقت كبير جداً في الدراسات على الحيوان قبل اختبار الدواء في الإنسان"¹¹.

ومن وجهة النظر التجارية، يمكن أن يكون الاستثمار في تطوير دواء جديد من رتبة 200 مليون جنيهاً إسترلينياً ولكنه يُعد أقل بصورة أساسية من أجل إدخال دواء "ومن أجلي أيضاً" متطور سابقاً وقابل للربح في السوق.

مراحل التطوير السريري

PHASES OF CLINICAL DEVELOPMENT

تتقدّم التجارب البشرية بأسلوب الفطرة السليمة وتُقسّم اعتيادياً إلى أربع مراحل. هذه المراحل هي تقسيمات الملائمة convenience لما يُعدّ عملية متوسّعة باستمرار. وتبدأ بعدد صغير من الأشخاص (أشخاص أصحاء ومرضى متطوعين) يُراقبون عن كثب في مواقع مختبرية وتجري من خلال مئات من المرضى، وإلى الآلاف قبل أن تجري الموافقة على الدواء drug لكي يكون دواءً medicine من قبل سلطة وطنية أو دولية. ومن ثم يُرخصُ للوصف العام (يعتقد أن هذا لا يعنى نهاية التقييم). إذ قد يمكن التخلّي عن العملية عند أي مرحلة بسبب ما، بما في ذلك قابلية التحمل أو المأمونية القليلتين والنجاعة غير الكافية والضغط التجاري.

• المرحلة 1. الفارماكولوجيا البشرية (20 - 50 شخصاً)

- متطوعون أصحاء أو مرضى متطوعون، وفقاً لصف الدواء ومأمونيته.

- الحرائك الدوائية (الامتصاص، التوزع، الاستقلاب، الإطراح).

- الديناميكيات الدوائية (التأثيرات البيولوجية) من حيث قابلية التطبيق practicable، وقابلية التحمل tolerability والمأمونية، والنجاعة efficacy.

• المرحلة 2. الاستقصاء العلاجي Therapeutic exploration

(50-300).

- المرضى.

- الحرائك الدوائية ومجال الجرعة الديناميكية الدوائية، في

قد لا يدفع للمرضى مقابل قيامهم بدور في التجارب السريرية، مع أن الدفع المباشر من الجيب كثيراً ما يحصل. ثمة تزييل بدهي للتعقّد من الأطباء في الدفع للمرضى (مقارنة مع المتطوعين الأصحاء)، لأنهم يشعرون بتهمة في التحفيز أو الإقناع ويمكن تسويتها معهم، ولأنهم يلفظون أيّ شعور بأخذ مزية من شكل العلاقة بين الطبيب والمريض آمين أن تكون الأدوية الخاضعة للاختبار نافعة للفرد. وهذا ليس بالموقف المريح بكل ما في الكلمة من معنى.

الإدخال الرشيد للدواء الجديد عند الإنسان

Rational introduction of a new drug to man

عندما تتكهّن الدراسات على الحيوانات بإمكانية كون الجزئي الجديد دواءً نافعاً، أي فعالاً ومأموناً في ما يتعلق بمنافعه، يكون الوقت قد حان لوضعه في الاختبار على الإنسان.

نكرّس حيزاً أساسياً للتقييم السريري للأدوية لأن الأطباء بحاجة لأن يكونوا قادرين على تفرّس تقارير الدراسات العلاجية لكي يقرروا ما إذا يعول عليها وتستحق التأثير على وصفهم للدواء.

وأكثر من ذلك، يجري اكتشاف معظم الأطباء في التجارب السريرية عند تقديم الرعاية لمرضاهم والحاجة لفهم مبادئ تطوير الدواء.

عندما يُقدّم الكيان الكيميائي الجديد إمكانية عمل شيء لم يحصل من قبل، أو عمل شيء مألوف بطريقة مختلفة أو أفضل، يُمكن أن يُرى كموضع اختبار غني. ولكن عندما يكون كرقم جديد في صنف مألوف من الأدوية، فقد يكون من يصعب كثيراً تجري هذه المزية الكامنة.

لا تزال هذه الأدوية "وأنا أيضاً" موضعاً غنياً على الأغلب للاختبار. ويُعدّ التكهن من الدراسات على الحيوانات متواضعاً ولكن له مزية سريرية مفيدة، وغير أكيدة على نحو خاص، ولذلك عندما يبدو الدواء الجديد فعالاً ومأموناً على نحو معقول في الحيوانات فسيكون اختباراه عند الإنسان معقولاً

¹¹ Brodie BB 1962 Clinical Pharmacology and Therapeutics 3: 374

• دراسات الحرائك الدوائية (وعندما يمتلك مصنعون آخرون منتجات مشابهة) المكافئ البيولوجي *bioequivalence* (التوافر البيولوجي المكافئ *equal bioavailability*) مع المنتجات البديلة.

• التجارب العلاجية (مدونة بالتفصيل) التي تُجسّد مأمونية الدواء ونجاعته ضمن الشروط المشابهة للاستعمال، كأن، يتطلب الدواء من أجل الاستعمال الطويل الأمد في الحالة الشائعة 1000 مريض على الأقل إجمالاً (ويُفضّل أكثر)، بالاعتماد على الصنف العلاجي، ويُعدّ 100 منهم على الأقل لعلاجهم باستمرار حوالي عام واحد.

• المجموعات الخاصة. إذا كان الدواء سيستخدم عند المسنين *elderly* مثلاً، فإنه يجب دراسة الأشخاص المسنين عندما توجد أسباب للتفكير أنهم قد يتفاعلون أو يتناولون الدواء على نحو مختلف. وينطبق الشيء نفسه على الأطفال وعلى النساء الحوامل (اللاتسي يمثلن مشكلة خاصة) واللاتسي قد يُستبعدن من استعمالات الدواء المرخص ما لم تتم دراستهن، لذا فهن بذلك "أيتام" الصحة. وقد نحتاج إلى دراسات على المصابين بمرض يؤثر على استقلاب الدواء وإزالته *elimination*، مثل المصابين باعتلال وظائف الكبد أو الكلية.

• تتطلب منتجات توليفة الجرعة الثابتة *Fixed - dose combination* تبريراً واضحاً لكلّ مكون.

• يجب اتخاذ دراسات التأثير *interaction* مع الأدوية الأخرى في الوقت نفسه. إذ لا يمكن ببساطة تقييم جميع التوليفات المحتملة؛ ويوضع الاختيار الذكي استناداً إلى معرفة الديناميكيات الدوائية *pharmacodynamics* والحرائك الدوائية.

• ينبغي أن يتضمن طلب الترخيص للاستعمال العام (طلب التسويق) مسودة تلخص مميزات المنتج¹⁴ للوصافين. ويجب التأكيد على طريقة معلومات المريض. إذ ينبغي أن تتضمن هذه الوريقات شكل المنتج (مثال، قرص *tablet*، كبسولة،

الدراسات ذات الشاهد التي تركز على النجاعة والمأمونية¹²، والتي قد تكتف بالمقارنة مع الغفل *placebo*.

• المرحلة 3. الإثبات العلاجي *Therapeutic confirmation* (التجارب المعشاة ذات الشواهد؛ -250 - 1000+).

- المرضى.
- النجاعة وفق مقياس مادي؛ والمأمونية؛ والمقارنة مع الأدوية الموجودة.

• المرحلة 4. الاستعمال العلاجي (دراسات بعد الترخيص) (2000 - 10000+)

- الترسّد *Surveillance* من أجل المأمونية. والنجاعة: تجارب علاجية رسمية أخرى، ولاسيما المقارنات مع الأدوية الأخرى، ودراسات التسويق ودراسات اقتصاديات الأدوية.

الدلائل الإرشادية التنظيمية الرسمية والمتطلبات¹³ OFFICIAL REGULATORY GUIDELINES AND REQUIREMENTS

تتضمن هذه الدلائل الإرشادية والمتطلبات عادةً، من أجل الدراسات على الإنسان (أنظر أيضاً الفصل 5):

¹² حصلت أحداث ضائرة معتدلة إلى وخيمة عند حوالي 05% من الأشخاص الأصحاء Orme M et al 1989 British Journal of Clinical Pharmacology 27: 125; Sibille M et al 1992 European Journal of Clinical Pharmacology 42: 393

¹³ يجري من آن لآخر إطلاق دلائل إرشادية لإدارة مجال من التجارب السريرية وتحليلها في فئات علاجية مختلفة عبر لجنة المنتجات الدوائية المسجلة الملكية Committee on Proprietary Medicinal Products (CPMP) التابعة للهيئة الأوروبية. تطبق هذه الدلائل الإرشادية على تطوير الدواء في الاتحاد الأوروبي. وتصدر السلطات التنظيمية الأخرى دليلاً إرشادياً، ومثال ذلك، إدارة الأغذية والأدوية (FDA) في الولايات الأمريكية، وMHW في اليابان. ثمة نجاح لا بأس به في تنسيق الدلائل الإرشادية عبر العالم من خلال المؤتمرات الدولية حول المؤتمرات *International Conferences on Harmonisation (ICH)*. أما مصادر الدلائل الإرشادية CPMP فهي. Info@mca.gsi.gov.vk أو مكتب المنشورات الأوروبية المباشرة، وكالة مراقبة الأدوية، روما-Euro Direct Publica-tion Officer, Medicines Control Agency, Room 10-238, Market. Towers, 1 Nine Elms. Lane, Vauxhall, London SW85 NQ

¹⁴ تحتاج الأدوية إلى كتيبات إرشادية مثل الطباقي *appliance* المنزلية تماماً.

ثمة صنفان من نقطة النهاية endpoint أو النتيجة outcome في الاستقصاء العلاجي.

• التأثير العلاجي نفسه، ومثال ذلك، النوم، واستئصال العدوى infection.

• التأثير البديل surrogate، تأثير قصير الأمد يمكن ربطه على نحو موثوق مع المنفعة العلاجية الطويلة الأمد، ومثال ذلك، شحوم الدم أو الغلوكوز أو ضغط الدم.

قد تكون نقطة نهاية endpoint البديل surrogate أيضاً متباعدة parameter حرائكية، إذا كانت تدلُّ على أثر علاجي، ومثال ذلك، تركيز البلازما من دواء مضاد للصرع anti-epilepsy.

يفترض استعمال التأثيرات البديلة مسبقاً أن تكون عملية المرض مفهومة تماماً، ويجري استعمالها (عندما يمكن تبريرها) في أمراض يمكن قياس التأثير العلاجي الصحيح لها فقط عبر دراسة أعداد كبيرة من المرضى على مدى سنوات. وفي الحقيقة دائماً ما تكون دراسات النتيجة الطويلة الأمد هذه مفضلة ولكن قد تكون غير عملية على الأراضيات التنظيمية والمالية وفي أحيان كثيرة الأخلاقية قبل إطلاق الأدوية الجديدة إلى الوصف العام. ونحتاج في مثل هذه الجوانب إلى تقنيات إشراف رفيعة المستوى من أجل النجاعة والمأمونية ضمن شروط الاستعمال الاعتيادي (لاحقاً) لإنجاز التجارب العلاجية الرسمية الضرورية الأصغر والأقصر المستمدة للتأثيرات البديلة.

تعد نقاط النهاية البديلة ذات قيمة خاصة في التطوير المبكر للدواء عند انتقاء الأدوية المرشحة من مجال من العوامل agents. ولكن يمكن للتشديد المتحمس جداً في استعمال نقاط النهاية البديلة أن يؤدي إلى أخطاء كبيرة في صنع القرار.

التقييم العلاجي Therapeutic evaluation

تنقسم غايات التقييم العلاجي على ثلاثة أجزاء:

- تقييم النجاعة والمأمونية والجودة للأدوية الجديدة بغية تلبية الحاجات السريرية غير الملائمة.
- توسيع الاستطباعات ودواعي استعمال الأدوية المعاصرة (أو

الإطلاق - المديد sustained - release، سائل liquid)، واستعمالاته، وتقدير الجرعة dosage (بالغون، أطفال، مسنون عندما يكون ملائماً)، موانع الاستعمال contraindication (توصية قوية)، التحذيرات warnings والاحتياطات precautions (أقل قوة)، التأثيرات الجانبية adverse reactions /side - effects/التفاعلات الضائرة الجرعة المفرطة overdose وطريقة معالجتها.

يسعى المنهج الدراسي الناشئ لعلم الوراثة الدوائي pharmacogenomics لاستعراف المرضى الذين يستجيبون على نحو نافع أو ضائر للدواء الجديد بتعريفه لشواكل profiles نمطية محدّدة. وقد تتطور نُظم تجرّيع dosing فردية نتيجة لذلك. يستهلك هذا التصميم (التصنيع) للأدوية في سبيل الأفراد موارد هائلة من قِبَل مطوّري الدواء.

الاستقصاءات العلاجية

THERAPEUTIC INVESTIGATION

ثمة ثلاثة أسئلة رئيسية لا بد من الإجابة عليها أثناء تطوير الدواء:

- هل يعمل الدواء؟
- هل هو مأمون؟
- ما هي الجرعة؟

مع بعض الاستثناءات، ليس من السهل الإجابة بدقة عن أي من هذه الأسئلة ضمن حدود برنامج التجارب السريرية ما قبل التسجيل. يجب أن تُوازَن الفعالية والمأمونية مقابل بعضهما. وما قد يصنّف على أنه "مأمون" كدواء جديد في علم الأورام من أجل سرطان الرئة المتقدم قد لا يكون مُصنّفاً كذلك عند معالجة أكثرهما eczema الطفولة. يُعدّ استعمال مصطلح "الجرعة"، دون إيضاح، غير منطقي عند تطبيق الجرعة المفردة على جميع المرضى. ولا يمكن التوقع من الشركات الصيدلانية أن تُنتج منظومة من الجرعات المختلفة لكل دواء، لكن من الحكمة استعمال أدنى جرعة فعالة تُنتج التأثير المرغوب. وتتطلب بعض الأدوية المعايرة titration، وتملك الأخرى هامشاً مأموناً عريضاً بحيث يمكن جرعة واحدة "مرتفعة" أن تعطي الفعالية المطلوبة مع مأمونية مقبولة.

الجدول 1.4: عملية التقييم العلاجي.			
بعد التسجيل		قبل التسجيل	
المرجعية التنظيمية	الشركة الصيدلانية	المرجعية الصيدلانية	الشركة الصيدلانية
إضافة الاستطبانات (المختلفة عن الترخيص) وإضافة معلومات المأمونية المُستَبَطة.	ترويج نشر الدواء في السوق	تلبية السلطة التنظيمية في النجاعة والمأمونية والجودة	انتقاء المرشح الأفضل لأجل التطوير والتسجيل
الغرض من التقييم العلاجي		الغرض من التقييم العلاجي	

ويحافظ عليه عند الفشل في إكمال المعالجة أو حتى الفشل في البدء بها، المراد هو معرفة النتيجة لدى جميع المرضى المصنفين على أنهم مناسبين للمعالجة، وليس لدى من يكملون على نحو ناجح¹⁶ فحسب. قد لا يُنجز الدواء عمله جيداً ضمن الشروط الحياتية أو الطبيعية الواقعية، ومثال ذلك، قد تجعل التأثيرات الضائرة الصغرى المريض غير مُمْتَلٍ الآن، وهذا ما أمكن تلافيه سابقاً بوساطة الإشراف والحماسة في التجارب الباكرة. وكثيراً ما تدعى هذه الدراسات الطبيعية بالتجارب "الواقعية pragmatic".

وتعتمد الطرق المستعملة في اختبار القيمة العلاجية على مرحلة التطوير، وعلى من يستخرج الدراسة (الشركة الصيدلانية، أو الهيئة الأكاديمية أو الخدمات الصحية بتوصية السلطة التنظيمية)، وعلى نقطة النهاية الأولية primary endpoint أو النتيجة (المُخرَج) outcome من التجربة.

وتتضمن الطرق ما يلي:

- التجارب العلاجية الرسمية.
- التجارب المكافئة وغير المنقوصة.
- طرق ترصد المأمونية.

تُقام التجارب العلاجية الأولية أثناء المرحلتين 3,2 من التطوير قبل التسجيل وأثناء مرحلة بعد التسجيل لاختبار الدواء في الاستطبانات الجديدة. إن الغاية من التجارب المكافئة إظهار المكافئ العلاجي لعلاجين اثنين، عادةً الدواء الجديد الخاضع للتطوير ودواء آخر موجود يستخدم كمُقارن

الأدوية الجنيسة¹⁵ generic) في المصطلحات السريرية والتسويقية.

- حماية الصحة العامة على مدى إعطاء الدواء.

يمكن تقسيم عملية التقييم العلاجي إلى ما قبل التسجيل وما بعد التسجيل (الجدول 1.4) ويجري عرض غايات هذه العملية لاحقاً.

عندما يكتمل تطوير دواء جديد تُبتكر أولى التجارب العلاجية لإيجاد أفضل ما يمكن عمله (وما يبدو عليه) ضمن الشروط المثالية لإظهار النجاعة، ومثال ذلك المرض غير المصحوب بمضاعفات uncomplicated ذي الوخامة الخفيفة إلى المعتدلة لدى المرضى الذين لا يتناولون أدوية أخرى، مع الإعطاء المراقب بحرص بوساطة أطباء مختصين. ويقع الاهتمام على نحو خاص على المرضى الذين يكملون نظاماً علاجياً كاملاً. فلا يوجد مكان لانبثاق برنامج باهظ الثمن عندما يكون الدواء غير فعال. وكثيراً ما تُدعى مثل هذه الدراسات بالتجارب التعليلية أو التفسيرية explanatory trials حيث تحاول "شرح" طريقة عمل الدواء (أو فشله في العمل) ضمن الشروط المثالية.

عندما يكون الدواء مفيداً في هذه التجارب تتحه الرغبة بعد ذلك إلى إيجاد الوصول القريب من المثالي ضمن عثرات الممارسة الطبية الروتينية ومشقاتها، مع المرضى من جميع الأعمار وفي جميع مراحل المرض ومع المضاعفات complications وتناول الأدوية الأخرى وعدم الإشراف النسبي. يستمر الاهتمام بجميع المرضى من لحظة إدخالهم في التجربة

¹⁶ إن المعلومات من الفئتين (فعالية الاستعمال use effectiveness والطريقة method effectiveness) قيّمة. Sheiner LB et al. 1995. Intention – to – treat analysis and the goals of clinical trials. Clinical Pharmacology and Therapeutics 57: 1.

¹⁵ الدواء الذي انتهت صلاحية براءة اختراعه الأصلية بحيث يمكن لأي كان تسويقه بالتنافس مع المخترع. على كل حال، يأتي المصطلح "جنيس" ليعبّر مرادفاً للاسم غير المسجل الملكية أو المُصدّق عليه (أنظر الفصل 6).

مفاهيم ومصطلحات CONCEPTS AND TERMS

فرضية عدم وجود فرق Hypothesis of no difference

عندما يشتبه أن المعالجة A قد تتفوق على المعالجة B ومن أجل التماس الحقيقة، فمن الملائم البداية من افتراض أن المعالجتين فعالتان بدرجة متعادلة - "فرضية عدم وجود فرق" (فرضية البطلان *null hypothesis*). وبعد معالجة مجموعتين من المرضى لفترة طويلة وإذا حدث التحسن أكثر بمعالجة واحدة بالمقارنة مع الأخرى، فلا بد عند ذلك من تقرير ما إذا كان هذا الفرق ناجماً عن تفوق حقيقي لمعالجة على غيرها. وللقيام بهذا القرار نحتاج إلى إدراك مفهومين رئيسيين هما: الاعتداد الإحصائي *statistical significance* وفواصل الثقة *confidence intervals*

يُخبر اختبار الاعتداد الإحصائي¹⁹ *A statistical significance test* (ومثال ذلك، اختبار ستودنت *Student's t test*، واختبار خي مربع *Chi - Square test*) عن أسلوب حدوث الفرق المشاهد بسبب الصدفة *chance* (تأثيرات عشوائية) عندما لا يوجد فرق حقيقي بين المعالجات. إذ يُظهر اختبار الاعتداد الإحصائي حدوث الفرق المشاهد خمس مرات عند إعادة التجربة 100 مرة، وعادةً ما يؤخذ هذا كدليل كافٍ على أن فرضية البطلان لا تميل إلى الصحة. لهذا يكون الاستنتاج بوجود فرق حقيقي (على نحو محتمل *probably*) بين المعالجات. ويجري التعبير عن مستوى الاحتمالية عامةً في التجارب السريرية كما يلي: "كان الفرق معتدلاً إحصائياً"، أو معتدلاً عند مستوى 5% "أو عند، $P = 0.05$ " ($P =$ الاحتمال استناداً إلى الصدفة وحدها). ويعني الاعتداد الإحصائي ببساطة أن النتيجة لا تميل إلى الحدوث ما لم نجد فرقاً علاجياً غير زائف، أي ثمة احتمال بوجود فرق.

عندما يبين التحليل حدوث الفرق المشاهد، أو الأكبر، مرة واحدة فقط عند إعادة التجربة 100 مرة، يقال عن النتائج بأنها "معتدلة إحصائياً بدرجة مرتفعة"، أو "معتدلة عند مستوى

فعال معياري. ويمكن استخراج التجارب المكافئة قبل التسجيل أو بعده من أجل الاستطباب العلاجي الأولي للدواء الجديد تستعمل طرق ترصد المأمونية *Safety surveillance methods* مبادئ علم الأدوية الوبائي - *pharmacoeptide-miology* وتُعنى على نحو رئيسي بتقييم الأحداث الضائرة ولاسيما النادرة منها التي قد لا تتحرّرها التحارب العلاجية الرسمية.

الحاجة إلى الإحصائيات Need for statistics

لابد من استعمال الأرقام بهدف المعرفة الصحيحة وتقييم ما إذا كان المرضى المعالجون وفق طريقة ما؛ قد استفادوا أكثر من المرضى المعالجين وفق طريقة أخرى. يمكن تعريف علم الإحصاء بأنه "كلمة من الطرق للقيام بالقرارات الحكيمة في مواجهة عدم التأكد"¹⁷. وتعد هذه الطرق وسائل ذات قيمة عظيمة في تعزيز المعالجة الناجعة عند استعمالها الملائم. ولقد رأى Francis Galton ذلك بوضوح منذ أكثر من 100 عام.

على الرغم من إنطباعاتنا العامة عن الوزن العظيم جداً الذي يجري إلصاقه بالخبرة الرائعة نَحْزَرُ أنفسنا تجاه هذا، ويتوخى رجل العلم الحرص لكي تتركز استنتاجاته على الأرقام الفعلية. يعدّ العقل البشري... أكثر الأدوات نقصاً في إطلاق الأفكار العامة... ولا يمكن الوثوق بالانطباعات العامة أبداً. ولسوء الحظ، تتحوّل هذه الانطباعات إلى أحكام ثابتة في الحياة حين تدوم فترة طويلة، وتُفترض على أنها حق وصفي *pres-criptive* لا يجوز السؤال عنها. ولذا، فإن من لا يجري تعويدهم على التحقق الأصيل، يضررون البغضاء والرعب من الإحصائيات. ولا يمكنهم تحمّل فكرة إثبات إنطباعاتهم المقدّسة إثباتاً واقعياً. بينما يُعدّ انتصاراً لرجال العلم للتسامي عن مثل هذه المعتقدات الخرافية ولابتكار الاختبارات التي يمكن بواسطتها تأكيد قيمة المعتقدات، وليشعر رجال العلم على نحو كافٍ أهم أسياذ أنفسهم في نبد ما قد يعد غير دقيق، وبازدراء... ويمكن افتراض تكرار الخطأ في الأفكار العامة المشتقة من الانطباعات العامة...¹⁸.

.Institution

.Altman D et al 1983 British Medical Journal 286: 1489¹⁹

Wallis W A et al 1957 Statistics, a new approach Mrthuen,¹⁷ London.
Galton F 1879 Generic images Proceeding of the Royal¹⁸

توفر لنا المناقشة السابقة معلومات حول احتمال الوقوع في أحد نوعين مبدئيين من أخطاء التجارب العلاجية من أجل القبول الخاطئ لفرضية "عدم وجود فرق بين العلاجات أو الرفض الخاطئ لها".

الخطأ من النمط I (ألفا α) Type I error هو إيجاد الفرق بين المعالجات treatments عندما لا تختلف في الواقع، أي الرفض الخاطئ لفرضية البطلان null hypothesis. ويقرر المحققون درجة هذا الخطأ الذي يعدونه للتحمل على سلم يشير فيه الرقم 0 إلى الرفض الكامل لفرضية البطلان ويشير الرقم 1 إلى القبول الكامل؛ ويجب وضع مستوى ألفا α بوضوح قريباً من الرقم 0. ويُعد هذا مثل مستوى الاعتداد الإحصائي significance في الاختبار الإحصائي المستعمل لتحري الفرق بين المعالجات. وهكذا يشير ألفا α (أو $p = 0.05$) إلى قبول المحققين 5% من الصدفة بحيث لا يعد الفرق المشاهد حقيقياً.

الخطأ من النمط II (بيتا β) Type II error هو عدم وجود فرق بين المعالجات عندما تُنتج فرقاً حقيقياً، أي، القبول الخاطئ لفرضية البطلان. وعادةً ما تُعطى احتمالية تحري هذا الخطأ حدوداً أعرض، ومثال ذلك، بيتا $\beta = 0.1 - 0.2$ ، مما يشير إلى استعداد المحققين لقبول 10-20% من الصدفة في تفادي الأثر الحقيقي. وعلى العكس، تعد قدرة الدراسة (1 - بيتا β) احتمالاً لتفادي هذا الخطأ وتحري الفرق الحقيقي في هذه الحالة ومقداره 80 - 90%.

من واجب المحققين إقرار الفرق المستهدف²² ومستوى الاحتمال (لكل من نمطي الخطأ) الذي يقبلونه عندما يستعملون النتيجة كدليل للقيام بفعل ما.

ينبغي ببساطة، ابتكار التجارب بحيث تملك دقة وقدرة كافيتين، فلكل منهما نتائج على حجم الدراسة. ولا بد كذلك

فواصل الثقة Confidence intervals. تُعدّ مشكلة قيمة P في أنها لا تنقل معلومات عن مقدار الفروق المشاهدة أو عن مجال الفروق المحتملة بين المعالجات. فالنتيجة التي تقول بأن دواء ما يسبب نقصاناً في معدل ضربات القلب بمقدار 2% قد تكون معتدة إحصائياً لكنها بدون معنى سريريًا. وما يهتم به الأطباء هو حجم الفرق ودرجة التطمين، أو الثقة، التي قد يمتلكوها في دقة (نتائج reproducibility) هذا التقييم. وللحصول على ذلك، لا بدّ من حساب فاصلة الثقة (أنظر الشكلين 1.4 و 2.4).²⁰

تُعبّر فاصلة الثقة عن مجال القيم التي تحتوي القيمة الحقيقية بتأكيد 95% (أو نسبة مئوية أخرى مختارة). قد يُعدّ المجال عريضاً، ويشير إلى عدم التأكيد، أو يكون ضيقاً، ويشير إلى التأكيد (النسبي). وتحدث فاصلة الثقة العريضة عندما تكون الأرقام صغيرة أو عندما تكون الفروق المشاهدة قابلة للتفاوت وعندما توجد نقاط من نقص المعلومات، سواء أكان الفرق معتداً إحصائياً أم لا؛ من المحذور وضع ثقل كبير على النتائج أو الثقة الزائدة بها في الدراسات الصغيرة أو القابلة للتفاوت. كثيراً ما تساعد فواصل الثقة في تفسير الدراسات ولاسيما الصغيرة، حيث تُظهر درجة عدم التأكيد المتعلقة بالنتيجة. وقد يكون استعمالها بالتزامن مع النتائج غير المعتدة إحصائياً تنويرياً على نحو خاص²¹. يمكن تفسير النتائج "غير المعتدة إحصائياً" بمعنى عدم وجود فرق مفيد سريرياً فقط عندما يتبين أيضاً وجود فواصل الثقة للنتائج في التقرير وعندما تكون ضيقة. أما عندما تكون فواصل الثقة عريضة، فقد يجري تفادي الفرق الحقيقي في التجربة ذات العدد القليل من الأشخاص، أي، غياب البينة على وجود فرق وتُعطى الأعداد الصغيرة من المرضى على نحو حتمي دقة منخفضة وقدرة منخفضة في تحري الفروقات.

²² الفرق المستهدف The Target Difference. تقع فروقات نتائج التجربة في ثلاث درجات (1) التي يتجاهلها الطبيب، (2) التي تجعل الطبيب يشك بما يعمل (الحاجة للعديد من البحوث)، و(3) التي تجعل الطبيب يتعامل معها، أي تُبدّل الممارسة في وصف الدواء.

²⁰ Gardner M J, Altman DG 1986 British Medical Journal 292: 746

²¹ Altman D G et al 1983 British Medical Journal 286: 1489

- تعريف نقطة النهاية الأولية primary endpoint
- طريقة التحليل
- البروتوكول protocol.

- أما العوامل الأخرى التي يجب مراعاتها في التصميم أو التقييم النقدي للتجربة فهي:
- مواصفات المرضى،
- القابلية العامة لتطبيق النتائج،
- حجم التجربة،
- طريقة الرصد،
- استعمال التحليل الموقت²⁴،
- تفسير مقارنات الزميرات subgroup (المجموعات الفرعية).

- إن غايات التجربة العلاجية، التي لا يمكن بلوغها جميعاً في فرصة واحدة، هي تقرير ما يلي:
- ما إذا كانت المعالجة ذات قيمة،
- مدى هذه القيمة (مقارنةً مع العلاجات الأخرى)،
- أنماط المرضى الذين حازوا هذه القيمة،
- الطريقة الأفضل في تطبيق المعالجة (طريقة تكرارها، وبأي من الجرعات في حالة الدواء)،
- مساوئ المعالجة وأخطارها.

تجارب الجرعة - الاستجابة Dose - response trials

- يمكن سبر علاقة الاستجابة مع الجرعة لدواء استقصائي جديد في جميع مراحل تطوير الدواء. وتُحدِّم تجارب الجرعة - الاستجابة عدداً من الأغراض، إن الأمور التالية ذات أهمية خاصة وهي:
- تأكيد النجاعة (أي التجربة العلاجية)،
- تفصيل شكل منحنى الجرعة - الاستجابة وتخصيصه،
- تقدير جرعة البداية الملائمة،
- استعراف الاستراتيجيات المثلى لإحكام الجرعة الفردية،
- تعيين الجرعة العظمى التي لا توجد منفعة إضافية بعدها.

من القيام بتقدير الحجم المحتمل لهذا الفرق بين المعالجات، أي الفرق المستهدف. وغالباً ما تُعرَّف القدرة الكافية بأنها التي تعطي صدفة 80 - 90% في التحري (عند 1 - 5% من الاعتداد الإحصائي، $P = 0.01 - 0.05$) الفرق المستهدف المفيد والمعروف (ولنقل 15%). ولا يُعد البدء في تجربة ذات صدفة أقل من 50% مثمراً في تحقيق الغرض الموضوع، لأن قوة التجربة تعد منخفضة جداً؛ وإن مثل هذه التجارب الصغيرة التي تنشر دون أي بيان عن القوة أو فواصل الثقة المرتبطة بالتقديرات، تبين عدم كفايتها فقط.

أنماط التجربة العلاجية

Types of therapeutic trial

التجربة العلاجية هي:

تجربة مصممة على نحو حريص وأخلاقي غايتها الإجابة عن بعض التساؤلات المصاغة بدقة. وتطلب في أكثر أشكالها حزمًا بمجموعات متكافئة من المرضى المعالجين بالتزامن بطرق مختلفة أو بترتيب عشوائي متتابع وفق تصاميم تعابرية crossover. ويجري استخراج هذه المجموعات بواسطة تخصيص عشوائي للمرضى على علاج واحد أو آخر. من حيث المبدأ، تطبق هذه الطريقة على أي مرض وعلى أي معالجة. ويمكن تطبيقها كذلك وفقاً لأي سلم؛ لا تقتضي بالضرورة أعداداً ضخمة من المرضى²³.

تُعد التجارب المُعشَّاة ذات الشواهد (randomised controlled trial RCT) أكثر طريقة مأمونة للاستدلال السببي عن تأثيرات المعالجات. يحاول الاختيار العشوائي ضبط التحيزات biases لأنواع متفاوتة عندما تُقيَّم تأثيرات المعالجات. ويجري استعمال التجارب المُعشَّاة ذات الشواهد RCTs في جميع مراحل تطوير الدواء وبأنماط وتصاميم متفاوتة من التجارب المناقشة لاحقاً.

وتتكوّن أصول أي تجربة كما يلي:

- الفرضية.

²⁴ ولا سيما في التجارب ذات النتائج على نطاق واسع، وتُعطى لجنة الرصد النتائج المتاحة المتراكمة؛ وتفرض اللجنة بإيقاف التجربة عندما تُظهر النتائج مزايا أو مساوئ معتدة إحصائياً significant لمعالجة واحدة أو أكثر.

²³ Bradford Hill A1977. مبادئ علم الإحصاء الطبي. Hodder and Stoughton London. إن وُجد "أب" للتجربة العلاجية العلمية الحديثة، فإنه هو.

- التعشية/الاختيار العشوائي Randomisation،
- التعمية Blinding.

تُدخل التعشية Randomisation عنصراً مدروساً من الصدفة في تصميم المعالجات على أشخاص التجربة السريرية وتوفر أسساً إحصائية قوية لتقييم البيئة المتعلقة بتأثيرات المعالجة، وتميل إلى إنتاج مجموعات معالجة ذات توزع متوازن من العوامل الإنذارية المعروفة وغير المعروفة. وتُساعد مع التعمية في تفادي التحيز المحتمل في انتقاء الأشخاص وتخصيصهم.

يمكن إنجاز التعشية (أي العشوائية) بواسطة طرق بسيطة أو أكثر تعقيداً مثل:

- المهمات المتتابعة من المعالجات (أو تتاليات التجارب المتعاقبة).
- وضع التعشية في كُتْل. ويساعد هذا في زيادة قابلية المقارنة بين مجموعات المعالجة عند تعرّض المميزات للتبدل مع الزمن أو مع وجود تبدل في سياسة التوظيف. ويعطي ضماناً أفضل في كون المجموعات من حجم متعادل تقريباً.
- بواسطة التخصيص الديناميكي، بحيث يتأثر تخصيص المعالجة بالتوازن المعاصر للمعالجات المخصصة.

التعمية Blinding أدت حقيقة خضوع الأطباء والمرضى للتحيز بسبب معتقداتهم ومشاعرهم، إلى ابتكار تقنية التعمية - المزدوجة double - blind، وهي:

أداة مراقبة لمنع التحيز من التأثير في النتائج. فمن جهة، تُستبعد تأثيرات الأمنيات ومشاعر القلق لدى المرضى عند إعطائهم

التفوق، والمكافئ، وعدم القصور في التجارب السريرية

Superiority, equivalence and noninferiority in clinical trials يجري إنجاز النجاعة العلاجية على نحو مقنع جداً بإثبات التفوق على الغفل، أو عن معالجة شاهدة فعالة، أو بإثبات علاقة الجرعة - الاستجابة (كما سبق).

على كل حال، لا تعد غاية المقارنة في بعض الحالات بالضرورة إظهار التفوق، بل إظهار المكافئ أو عدم القصور. وغرض مثل هذه التجارب تفادي استعمال الغفل placebo، وابتكار مزايا محتملة في المأمونية، والتجريح الملائم والتكلفة أيضاً، وإيجاد معالجة بديلة أو "الخط - الثاني".

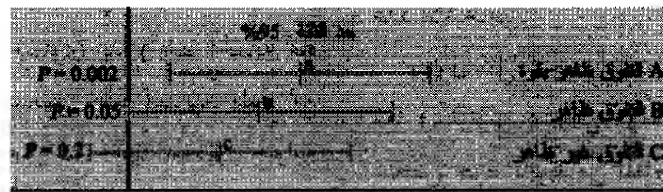
تظهر الأمثلة عن النتيجة المحتملة من المقارنة "رأس برأس Head to head" بين معالجتين فعاليتين في (الشكل 1.4).

ثمة غمطان عموماً من تجارب التكافؤ في التطور السريري هما: التكافؤ البيولوجي bio والتكافؤ السريري clinical. ففي الأول، تقع التغيرات الحرائكية المحددة للمستحضر الجديد ضمن هوامش نوعية (ومنتظمة) للمستحضر المعياري ذي الكينونة الفعالة نفسها. وتكمن مزية هذا النمط من التجارب، إذا ما تم إثبات "proven" التكافؤ البيولوجي bioequivalence، بأنه لا يتطلب إثبات التكافؤ السريري. ويصعب كثيراً إثبات برهان التكافؤ السريري لمنتج جنيس generic نسبة إلى المنتج المُسوّق.

DESIGN OF TRIALS تصميم التجارب

تقنيات تفادي التحيز Techniques to avoid bias

أهمّ طريقتين هما:



0 للشاهد أفضل

المعالجة الجديدة أفضل

فروق المعالجة

الشكل 1.4: شكل العلاقة بين اختبارات مستوى الاعتداد الإحصائي significance وفواصل الثقة من أجل المقارنات بين المعالجة الجديدة والمعالجة الشاهدة. تُعد جميع الفروق العلاجية a، b، c في أفضلية "المعالجة الجديدة"، ولكن، يُشاهد التفوق فقط في A وB. لم يُشاهد التفوق في C. قد يكون هذا بسبب كون التأثير صغيراً ولا يجري تحريه. مع ذلك، تتوافق النتيجة مع المكافئ أو مع عدم القصور. وتفتقر الدقة والقدرة الكافيتين من أجل جميع التجارب.

بحث المداواة فقط عندما تكون إجراءات التعمية المزدوجة غير عملية أو غير أخلاقية.

يميل أطباء العيون لسبب مفهوم، للإشارة إلى طريقة التعمية المزدوجة؛ بطريقة مختلفة إذ يسمونها المُقنعة المزدوجة.

بعض أشكال التصميم الشائعة

SOME COMMON DESIGN CONFIGURATIONS

تصميم المجموعة المتوازنة Parallel group design

وهو التصميم الأكثر شيوعاً للتجربة السريرية في التجارب العلاجية التوكيدية (المرحلة 3). يجري اختيار الأشخاص عشوائياً، لواحد من اثنتين أو أكثر من "الأذرع" العلاجية. وتتضمن هذه المعالجات الدواء الاستقصائي في جرعة أو أكثر، وعلاجاً شامداً أو أكثر، مثل الغفل و/أو المقارن الفعّال. تُفيد تصاميم المجموعات المتوازنة ولاسيما في شروط تنمّج على قواعد قصيرة الأمد، ومثال ذلك، الشقيقة migraine أو متلازمة القولون المتهيج irritable bowel syndrome، ولكنها مفيدة أيضاً في أمراض ثابتة مزمنة مثل داء باركنسون وأشكال من السرطان. إن المزايا الخاصة لتصميم المجموعة المتوازنة هي: البساطة، والقابلية لمقاربة الشروط المشابهة إلينا، وتجنب "تأثيرات التأجيل".

التصميم التبادلي Crossover design

يجري الاختيار العشوائي لكل شخص في هذا التصميم لتعاقب معالجتين أو أكثر، لذا يعمل كشاهد لنفسه من أجل المقارنات العلاجية. وتكمن مزية هذا التصميم بأنه يزيل التفاوت ما بين شخص وآخر في مقارنة المعالجة وبذلك يُنقص عدد الأشخاص.

يتناول كل شخص في تصميم التعابر الأساسي المعالجتين معاً في ترتيب عشوائي. وثمة تفاوتات هنا، إذ يتناول كل شخص جزءاً ثانوياً من المعالجات أو يجري إعادة المعالجات ضمن الشخص نفسه (لاستكشاف نتائج التأثيرات).

يُعدّ الاحتفاظ carry - over، أي التأثير الثمالي residual influence للمعالجات على فترات المعالجة المتعاقبة سيئة رئيسية للتصميم التعابري. يمكن تجنب ذلك لدى قليل بفصل

الدواء الخاضع للاستقصاء والغفل المطابق المظهر بطريقة لا يعرف بها الشخص (الشخص "المعمّى" الأول) ما يتناوله. ومن جهة أخرى، تُستبعد أيضاً تأثير الأمنيات المتصورة مسبقاً والتواصل اللاشعوري لدى المحقق أو المشاهد يجعله (الشخص "المعمّى" الثاني) جاهلاً ما إذا كان واصفاً الغفل أو الدواء الفعّال. وتوفّر هذه الطريقة في الوقت نفسه شاهداً آخر ووسيلة للمقارنة مع سعة تأثيرات الغفل. وهذه الأداة صدى فلسفي وعملي²⁵.

تدعى التجربة غير المعمّاة التجربة المفتوحة open trial.

ينبغي استعمال تقنية التعمية المزدوجة قدر الإمكان، ولاسيما في المناسبات التي تبدو فيها معايير التحسّن السريري موضوعية من الرؤية الأولى، في حين أنها ليست بذلك في الحقيقة. فعلى سبيل المثال، لوحظ على مدى بعيد تأثر مجال الحركة الإرادية للمفصل في التهاب المفاصل الروماتيزمي على نحو كبير بالعوامل النفسية، ويبيّن ذلك حالة التفكير في اللحظة نفسها، حيث يتأثر تكيف المرضى مع مقدار الألم بمحاثهم العقلية.

ينبغي أن ترمي التعمية لأبعد من المشاهد والمشاهد. فلا ينبغي إعلام أي محقق عن تخصيص المعالجة، ويتضمن ذلك من يقيم نقاط النهاية، ويُقدّر الامتثال مع البروتوكول ويرصد الأحداث الضائرة. وينبغي تجاوز التعمية (لشخص مفرد) فقط حين يعتقد طبيب المريض بأن معرفة تعيين المعالجة تُعد أساسية للمصالح الأفضل للأشخاص.

كثيراً ما تُعدّ طريقة التعمية المزدوجة غير ممكنة، على سبيل المثال، عندما تكشف التأثيرات الجانبية للدواء الفعّال المرضى الذين يتناولونه وكذلك الأقراص التي تبدو مختلفة أو ذات مذاق مختلف؛ لكنها لا تحمل مساوئ أبداً ("فقط الحماية تجاه المعطيات المنحيزة"). ولا تستعمل هذه الطريقة طبياً مع كينونات كيميائية جديدة تجاوزت حديثاً المخاطر الحيوانية بدون معرفة جرعتها وتأثيراتها على الإنسان، على الرغم من إمكانية الإبقاء على الشخص جاهلاً على نحو قانوني (تعمية مفردة) لزمن إعطاء الدواء. تمتلك التعمية المفردة مكاناً في

Modell W 1958 Journal of the American Medical Association 167: 2190 ²⁵

مشكلة كبيرة كما يجري تصورها أحياناً، وعلى أي حال، فإن التحارب المتعددة المراكز ذات النطاق الواسع التي تستخدم تقنيات مجموعة معطيات صغيرة وذات نقاط نهاية بسيطة، كانت ذات قيمة ممتازة في توطيد تأثيرات معالجة متواضعة لكن حقيقية بحيث تُطبّق على عدد كبير من المرضى، ومثال ذلك، الأدوية التي تُحسّن البقاء بعد حدوث احتشاء عضلة القلب myocardial infarction.

الشواهد التاريخية Historical controls

يصل الإغراء الطبيعي إلى حد إعطاء المعالجة الجديدة لجميع المرضى ومقارنة النتائج مع الماضي، أي مع الشواهد التاريخية. ولسوء الحظ، فهذا غير مقبول دائماً على وجه التقريب، حتى مع مرض مثل ابيضاض الدم leukaemia؛ بسبب تبدل معايير التشخيص والمعالجة مع الزمن، ووخامة بعض الأمراض (العداوى) التي تتموّج أيضاً. حيث يستدعي الاحتياط العام أن تكون الشواهد مسيطرة للتيار ومصاحبة له. وتُعدّ دراسات الحالة ذات الشاهد case-control studies استثناء لهذا الحكم.

حجم التجارب SIZE OF TRIALS

يُعدّ إقرار عدد المرضى اللازم لإتاء الجواب، ضرورياً قبل البدء بأي تجربة ذات شواهد، لأسباب أخلاقية وعملية. ويجري تعيين ذلك عبر أربعة عوامل:

1. مقدار *magnitude* الفرق المرئي أو المتوقع عن نقطة النهاية للنجاعة الأولية (الفرق المستهدف). ويُعدّ وسطي *mean* الفرق المكوّن للأثر المُعتد سريريا بؤرة الاهتمام في دراسات المقارنة بين المجموعات.
2. تغير *variability* قياس نقطة النهاية الأولية كما يعكسه الانحراف المعياري *standard deviation* لقياس النتيجة الأولية هذه. ويُعطى مقدار الفرق المتوقع (سابقاً) مقسوماً على الانحراف المعياري لهذا الفرق، الفرق المُقيس *standardised difference* (انظر الشكل 2.4).
3. مستوى الاعتدال *singnificance* المُعرّف، أي، مستوى المصادفة في قبول الخطأ من النمط I (ألفا α). وتُعدّ المستويات 0.05 (5%) و 0.01 (1%) أهدافاً شائعة.

المعالجات بفترة "بعد الشطف wash - out" والأهمّ عبر إنتقاء مُدّد المعالجة استناداً إلى معرفة المرض والدواء الجديد. ويُفضّل ملائمة التصميم التعايري للأمراض الثابتة المزمنة، ومثال ذلك، فرط ضغط الدم، والذبحة الصدرية الثابتة المزمنة، حيث يجري إحراز شروط القيمة القاعدية في بداية كلّ ذراع علاجي *treatment arm*. وإن المميزات الحرائكية للمداواة هامة أيضاً، والمبدأ هو أن يكون تركيز البلازما في بداية فترة التحريج التالية صفراً بحيث لا يمكن تحري الأثر الديناميكي.

تصاميم التحليل إلى عوامل Factorial designs

يجري في تصميم التحليل إلى عوامل تقييم اثنين أو أكثر من المعالجات في آن واحد من خلال استعمال توليفات متغايرة من المعالجات. وأبسط مثال هو التصميم العاملي 2×2 الذي يجري فيه تخصيص الأشياء عشوائياً إلى واحد من أربعة توليفات ممكنة لمعالجتين A و B. حيث توجد A وحيدة، B وحيدة، B + A، لا A ولا B (غُفل): أما الاستعمالات الرئيسية للتصميم العاملي (التحليل إلى عوامل) فهي كما يلي:

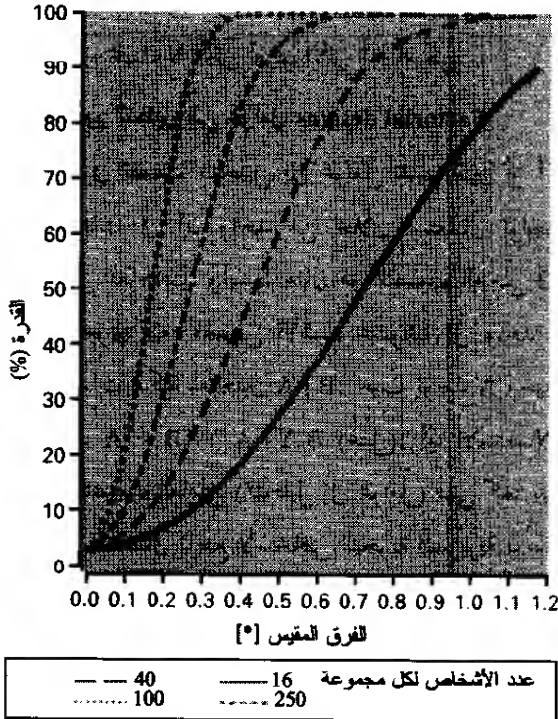
- تشكيل استعمال ناجع لأشخاص التجربة السريرية بواسطة تقييم معالجتين مع العدد نفسه من الأفراد.
- فحص تأثير A مع B.
- إنجاز مميزات الجرعة - الاستجابة للتوليف A و B عندما تكون نجاعة كل منهما موطّدة مسبقاً.

التجارب المتعددة المراكز Multicentre trials

تُستخرج التجارب المتعددة المراكز لسببين رئيسيين. الأول، كون هذه التجارب ناجعة في تقييم الدواء الجديد بواسطة مُراكمة أشخاص كافيين في وقت معقول لتلبية التجربة. والثاني، إمكانية تصميم التجارب المتعددة المراكز لتوفير أسس أفضل من أجل التعميم اللاحق لنتائجها. ولذا توفر إمكانية التوظيف في أي مرحلة من التطوير السريري، ولكنها ذات قيمة خاصة عندما تستعمل لتأكيد القيمة العلاجية في المرحلة 3.

تكمن المشكلة الرئيسية مع التجربة السريرية المتعددة المراكز في تغايرية *heterogenieity* تأثيرات المعالجة بين المراكز، إذ قد تخلّق صعوبة في الوصول إلى تفسير منفرد. وهذه لا تعد

ويجري تعريف النهاية في التجربة السريرية المعيارية بوساطة الإقرار من جميع الأشخاص المدعّون من خلال التصميم الكامل. ولكن تستند نتائجها وقراراتها إلى نتائج الحدث لا إلى عدد الأشخاص. قد تكون نتيجة التجربة تفوق معالجة ما على الأخرى أو عدم وجود فرق بينهما. وتُعد هذه التجارب ذات حجم العينة القابل. وفي الواقع يُدعى المرضى على نحو متتابع،



* الفرق بين المعالجات/الانحراف المعياري (بالاستناد إلى الاختبار التثاني الجانب عند مستوى 0.05).

الشكل 2.4: منحنيات القدرة - طريقة توضيحية لأجل تحديد عدد الأشخاص المطلوب في دراسة مُعطاة. في الممارسة يُفضل حساب العدد الفعلي من المعادلات المعيارية. ويجري إنشاء المنحنيات في هذا المثال لأجل 16، 40، 100، 250 شخص في كل مجموعة في محاولة المقارنة الثنائية الطرف two - limb comparative trial. وتستطيع المبيانات graphs توفير ثلاثة أمور من المعلومات: (1) عدد الأشخاص الواجب دراستهم، بحسب قدرة التجربة والفرق المتوقع بين معالجتين. (2) قدرة التجربة، بحسب عدد الأشخاص المتضمنين والفرق المتوقع. (3) الفرق الذي يمكن تحريه بين مجموعتين من الأشخاص ذات عدد معين، مع درجات التغير (التفاوت) في القدرة. (بالإذن: Baber N, Smith

RN, Griffin JP, O Grady J, D'Arcy (eds) 1988

Textbook of pharmaceutical medicine, 3rd edn. Belfast:

Queen's University Belfast Press.)

4. القدرة power أو الاحتمال المرغوب في تحري وسطي mean فرق المعالجة المطلوب، أي، مستوى المصادفة في قبول الخطأ من النمط II (بيتا β). وكثيراً ما يجري اختيار القدرة 80 - 90% (0.8 - 0.9) من أجل معظم التجارب ذات الشاهد على أنها كافية لبعض الدراسات.

يمكن تحري الفرق الصغير في التأثير بين مجموعتي معالجة عند نقطة النهاية الأولية primary endpoint، ويعمل الفرق الصغير في التأثير وكذلك مستوى الاعتداء الإحصائي العالي (P منخفضة) أو مطلب القدرة الكبيرة، على زيادة حجم العينة المطلوبة. ويُعطى (الشكل 2.4)، تمثيلاً مبيانياً عن أسلوب العلاقة بين قدرة التجربة السريرية وبين قيم الفرق المُقيس الوثيق الصلة سريرياً، من أجل الأعداد المتغيرة من أشخاص التجربة (مشاهدة بوساطة منحنيات إفرادية). ومن الواضح أنه كلما زاد عدد الأشخاص في التجربة، صغر الفرق الذي يمكن تحريه من أجل أي قيمة مُعطاة للقدرة.

إن غاية أي تجربة سريرية هي امتلاك أخطاء صغيرة من النمط I و II أي القدرة الكافية لتحري الفرق بين المعالجات عند وجوده. ويجري اختيار القدرة ومستوى الاعتداء الإحصائي من العوامل الأربعة التي تُعَيّن حجم العينة، يُناسب مستوى الاختطار الذي يُشعر على أنه ملائم؛ يمكن تقييم مقدار التأثير من الخبرة السابقة مع الأدوية ذات الفعل المشابه؛ وعادةً ما تُعرف قابلية تغير القياسات من التجارب المنحزة على نقطة النهاية الأولية، مع الدواء أو بدونه. وعلى كل حال، لن تتاح هذه المعطيات من أجل المواد الجديدة في صنف جديد، وكثيراً ما يجري اختيار حجم العينة في المرحلة البكرة من التطوير على أسس أكثر اعتباطية. وكمثال، فإن التجربة التي تتحرى عند مستوى 5% من الاعتداد الإحصائي لمعالجة ترفع معدل الشفاء من 75% إلى 85%، تتطلب 500 مريضاً من أجل القدرة 80%.

حجم العينة والتصاميم المتتابة

Fixed-sample size and sequential designs

وهي معروفة عندما لا تكون التجربة السريرية التي ينبغي أن تنتهي بالبساطة نفسها التي تبدو في البداية.

من امتلاك أداة إحصائية خبيرة عند القيام بمثل هذه التجارب؛ ولا تُعدّ الدراسات المصمّمة والمنفّذة على نحو ضعيف علاجاً إنقاذياً بعد الحادث.

حساسية التجارب SENSITIVITY OF TRIALS

إنّ التجارب العلاجية المحدّدة باهظة ومُضجرة وقد تطول بحيث يجري نسخ مظاهر المعالجة مع الزمن كلما يتم الحصول على نتيجة معينة. وعلى كل حال، يمكن للتجربة المفردة المصمّمة والمنفّذة والمحلّلة جيداً فقط، الإجابة عن السؤال المطروح. وتعطي السلطات التنظيمية الإرشاد لعدد التجارب وتصميماتها عندما يُتبع بنجاح، وتؤدي إلى المطالبة claim العلاجية. ولكن تعتمد الممارسة السريرية المتبدّلة مع الأمد الأطول على كثير من العوامل الأخرى، وتُعدّ التجارب التوكيدية لها في المراكز الأخرى من خلال المستقيمين مختلفين ضمن شروط مختلفة جزءاً هاماً.

تحليل - ميتا Meta-analysis

إنّ التبيّحين الرئيسيتين للتجارب العلاجية هما التأثير على الممارسة السريرية وصنع مطالبة claim ناجحة للدواء من السلطات التنظيمية حين يكون ذلك ملائماً. وكثيراً ما يتفائل المستقيسون على نحو مُطلق ويخطّطون تجاربهم للبحث عن تأثيرات هامة. أما الحقيقة فهي مختلفة. قد تتنوع على نحو كبير نتائج سلسلة من التجارب السريرية مُخطّطة (أو غير مُخطّطة) لأسباب عديدة ولكن السبب الأكثر أهمية هو كون الدراسات صغيرة جداً بالنسبة لتأثير المعالجة. وعلى كل حال، يمكن لتأثيرات المعالجة وحتى الصغيرة منها أن تكون هامة بمعنى أثرها الإجمالي على الصحة المومية. وأما بالنسبة للأمراض الخطيرة الشائعة، كالسرطان أو مرض القلب، فقد يكون توقّع تطورات دراماتيكية مع هذه الأمراض غير معقول؛ فينبغي أن ننظر إلى التأثيرات الصغيرة. وينبغي على مطوّري الأدوية أيضاً ليس الاهتمام فيما إذا كان الدواء يعمل فحسب، بل الاهتمام جيداً بطريقة عمله ومن أجل من.

يُصطلح على تجميع عدد من التجارب ذات الغرض نفسه

ولكن يجري تحليل النتائج عند نقطة زمنية ثابتة. وقد تكون نتائج التجربة من هذا النمط مخيّبة للآمال عند افتقادها للموافقة والمستوى المقبول من الاعتداد الإحصائي.

وعندما يكون الفشل وشيكاً من أجل الوصول إلى مستوى الموافقة (ولنقل، $P = 0.05$) فإن إضافة قليل من المرضى الإضافيين على أمل خفض قيمة P إلى 0.05 أو أقل لا يُعدّ قانونياً، حيث يقتضي الاحتراس عدم السماح للمصادفة والمعالجة أن تكون عوامل منفردة مكثّفة في النتيجة، وهذا ما ينبغي أن يكون.

يُعدّ استعمال التصميم المتتابع بديلاً (أو إضافة) عن إعادة التجربة ذات حجم العينة الثابت، إذ تُكرّر التجربة حتى الوصول إلى النتيجة المفيدة²⁶. ويمكن لهذه الأشكال من التصميم التسيي يجري اتخاذ القرارات فيها على أسس النتائج الحالية، أن تقيّم النتائج على أسس مستمرة وفقاً لإتاحة المعطيات لكل شخص أو وهو الأشيع، لمجموعات من الأشخاص (التصميم المتتابع للمجموعة group sequential design). والملمح الأساسي لهذه التصميم هو إنهاء التجربة عند الحصول على النتيجة المعيّنة مسبقاً وليس عند نظر المحقّق إلى النتائج واعتقاده بأنها ملائمة. وتتطلب مراجعة النتائج على أسس مستمرة أو مؤقتة تحليلاً رسمياً مؤقتاً formal interim analysis وثمة طرق إحصائية نوعية لتداول المعطيات، وتحتاج إلى الموافقة عليها على نحو متقدّم. وتُعدّ التصميم المتتابعة للمجموعة ناجحةً ولاسيما في التجارب الضخمة الطويلة الأمد ذات معدل الوفيات mortality أو ذات نقاط النهاية غير القاتلة non - fatal endpoints عندما يُعدّ رصد المأمونية عن قرب واجباً.

يمكن للتحاليل المؤقتة إنقاص قدرة اختبارات الاعتداد الإحصائي إلى درجة خطيرة عندما يجري جدولتها للحدوث أكثر من ما يقارب أربعة أضعاف في كل تجربة. تُدرك مثل هذه التصميم المتتابعة حقيقة الممارسة الطبية وتوفّر توازناً معقولاً بين الاحتياجات الإحصائية والطبية والأخلاقية. ولا بدّ

²⁶ Whitehead J 1992. The Design Analysis of Sequential, Clinical Trials, 2nd Edition. Ellis Horwood, Chester.,

لاستيفاء "التوقع السلبي المشاهد" إحصائياً. ومن ثم يُحصلُ على تأثيرات المعالجة لجميع التجارب في التحليل بواسطة جمع كل قيم "التوقع السلبي المشاهد" للتجارب المفردة للحصول على نسبة الأرجحية الإجمالية. وتشير نسبة الأرجحية 1.0 إلى عدم امتلاك المعالجة لأي تأثير، والنسبة 0.5 إلى التصنيف، أما النسبة 2.0 فتشير إلى تضاعف الاختطار الذي يصيب المرضى حتى نقطة النهاية المختارة.

ومن موقع تطوير الدواء، جرى تفسير المطلب العام لوجوب قابلية تكرار النتائج العلمية، عبر إدارة الأغذية والأدوية (الوكالة التنظيمية في الولايات المتحدة الأمريكية) على أنه يعني الحاجة إلى دراستين مضبوطتين جيداً لدعم المطالبة claim. ولكن هذا المطلب نفسه خلافي ولا تُعد علاقته بتحليل ميتا في سياق تحليل الدواء واضحة.

إن استعمال تحليل - ميتا كأداة مساعدة في اتخاذ القرار الطبي وكدعامة "للطب المستند إلى البينة" في الممارسة السريرية، وفي تقوم الفعالية التكلفة، يُعد موجوداً هنا ليقى.

يُظهر (الشكل 3.4) نتائج مفصلة عن 11 تجربة قورنت فيها المعالجة المضادة للصفائح بعد احتشاء عضلة القلب مع مجموعة شاهدة. ويُظهر هذا الشكل عدد الأحداث الوعائية لكل مجموعة معالجة في أشكال ضمن العمودين الثاني والثالث مع نسب الأرجحية، وتقييمات (تميل القيمة أكثر لأن تنتج عن الدراسة) مُثَلَّة بواسطة مربعات سوداء وفواصل نقتها 95% في العمود الرابع.

ويتناسب حجم المربع مع عدد الأحداث. ويُعطي شكل المعين نقطة التقييم وحدوده الثقة CI من أجل التأثير الإجمالي.

النتائج: التنفيذ Results: implementation

يمكن للطريقة التي تقدّم بواسطتها معطيات التجارب العلاجية أن تؤثر على وصفات الأطباء على نحو يستحسن تبني المعالجة في ممارساتهم الروتينية.

الاختطار النسبي والمطلق Relative and absolute risk

يشيع التعبير عن نتائج التجارب العلاجية كنسبة مئوية % لنقصان النتيجة غير المرغوبة (أو % للزيادة المرغوبة)، أي

في المراجعة المنهجية systematic review²⁷ مع تحليل النتائج المتراكمة باستعمال طرق إحصائية ملائمة بمصطلح تحليل - ميتا. أما مبادئ تحليل - ميتا فهي:

- ينبغي أن تكون شاملة، أي، تتضمن معطيات من جميع التجارب المنشورة وغير المنشورة،
- ينبغي تحليل التجارب المعشاة ذات الشواهد، فقط، مع المرضى المدخلين "بنية المعالجة"²⁸،
- ينبغي تعيين النتائج باستعمال نقاط النهاية النوعية specific endpoint، للمرض المعرف بوضوح (قد يكتنف ذلك إعادة تحليل التجارب الأصلية).

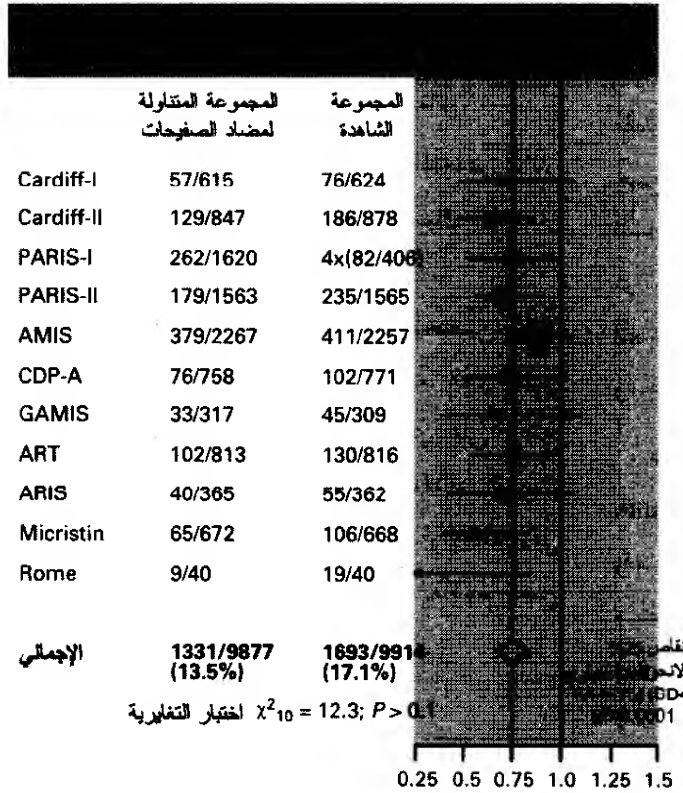
توجد تأييدات وانتقادات قوية لهذا المفهوم ولتنفيذه وتفسيره. وإن الجدالات المترتبة ضد تحليل - ميتا هي:

- يجب أن يكون تأثير الحجم المقبول قابلاً للإثبات في تجربة مفردة،
- لا يمكن تجميع التصاميم المختلفة للدراسة،
- افتقاد الإتاحة لجميع الدراسات الوثيقة الصلة،
- تحيز النشر (تُعدّ التجارب "الإيجابية" أكثر نزوعاً للنشر).

يكتنف التحليل، في الممارسة، حساب نسبة الأرجحية لكل تجربة متضمنة في تحليل ميتا. وهي نسبة عدد المرضى المختبرين عند نقطة نهاية خصوصية، ومثال ذلك، الوفاة، وعدد الذين لم يُقَارَئُوا مع أشكال مكافئة لمجموعة الشاهد. وبعد ذلك تجري مقارنة عدد الوفيات المشاهدة في مجموعة المعالجة مع العدد المتوقع مع افتراض كون المعالجة غير فعالة

²⁷ المراجعة التي تجاهد على نحو شامل لاستعراض جميع المنشورات حول الموضوع المعطى (كثيراً ما تدعى بالرؤيا العامة overview). إن وحدة التحليل هي الدراسة الأولية للمبادئ العلمية نفسها والتطبيق الحازم كما هو الحال لأي دراسة. ولن تكون المراجعة مراجعة منهجية إذا لم تبين بوضوح أن جميع الدراسات ذات العلاقة مستعرة ومُخلّقة (The Cochrane Library, 1998).

²⁸ ينبغي أن تحتوي تقارير التجارب العلاجية تحليلاً لجميع المرضى المدخلين، بعض النظر عما إذا كفوا عن المشاركة العملية أو فشلوا في إكمال المعالجة أو حتى البدء بها، لأي سبب. وقد يؤدي حذف هؤلاء الأشخاص إلى تحيز خطير (Laurence DR, Carpenter J 1998 A dictionary of (pharmacological and allied topics. Elsevier, Amsterdam).



الشكل 3.4: إثبات واضح لمنافع تحليل ميتا لمعطيات متاحة، عندما فشلت التجارب المفردة في توفير بيئة مقنعة. نسخة طبق الأصل بالإذن من Collins R2001 .Lancet 357: 373 – 380

يمكن أن تبقى تناقصات الاختطار النسبي مرتفعة (ولذا تبدو المعالجات جذابة) حتى مع كون الاستعداد في وقوع الأحداث التسي تجري الوقاية منها منخفضاً (والأعداد المتناسبة معها والمطلوب معالجتها ضخمة). وبالنسبة يمكن أن يؤدي تقييد التبليغ عن النجاح في تناقصات الاختطار النسبي القليلة إلى حماسة كبيرة ومفرطة مع الزمن في القرارات عن معالجة المرضى ذوي الاستعدادات المنخفضة³⁰.

ويُعدّ ما يلي مثالاً حقيقياً:

تُفصّل الأدوية المضادة للصفائح antiplatelet اختطار احتشاء العضلة القلبية القاتل مستقبلاً بمقدار 30% [اختطار نسبي] في تجارب الوقاية الأولية والثانوية. ولكنها تبدو مختلفة جداً مع تمثيل النتائج كعدد للمرضى المحتاجين للمعالجة من أجل تجنب احتشاء واحد لعضلة القلب غير القاتل [اختطار مُطلَق].

يحتاج 50% من المرضى في الوقاية الثانوية من احتشاء عضلة القلب للعلاج مدة عامين، بينما يحتاج 200 مريض في الوقاية الأولية المعالجة لمدة 5 سنوات للوقاية من احتشاء واحد لعضلة

كاختطار نسبي، وفي الحقيقة، يمكن أن يكون هذا انطباعاً مؤثراً حتى يتم تمثيل الأشكال كعدد للأفراد المتأثرين فعلياً لكل 100 من الأشخاص المعالجين، أي، كاختطار risk.

وعندما يكون اختطار الخط القاعدي baseline منخفضاً، تكون عبارة الاختطار النسبي وحيدة "ومُضَلَّلَة" ولاسيماً بإنتاجها منفعة كبيرة إذ تكون المنفعة الفعلية صغيرة. وهكذا يكون نقصان الاختطار النسبي 50% مع نقصان الاختطار من 2% إلى 1%، ولكنه يُنقذ مريضاً واحداً فقط من كل 100 مريض معالج. ولكن عندما يكون الخط القاعدي مرتفعاً، ولنقل 40%، فإن نقصان 50% من الاختطار النسبي ينقذ 20 مريضاً من كل 100 مريض معالج.

من أجل اتخاذ القرارات السريرية، يحتاج قراء الدراسات العلاجية معرفة ما يلي: عدد المرضى الواجب معالجتهم²⁹ (وفترة المعالجة اللازمة) للحصول على نتيجة مرغوبة واحدة (العدد المطلوب للمعالجة). وبعد هذا محكوماً (أو مقلوباً) في نقصان الاختطار المطلق.

Sackett D L, Cooke RJ1994 Understanding clinical trials: what measures of efficacy should journal articles provide busy clinicians? British Medical Journal 309: 755

29 انظر Cooke R J, Sackett D L 1995 the number needed to treat: a clinically useful treatment effect. British Medical Journal 310:452

تُعَدُّ هذه التجارب (المرحلة 4) تجريبية (كما في التجربة المُعَشَّاة حيث يجري مراقبة الدخول والتخصيص في المعالجة على نحو مُقَيَّد). لكنها تُعَدُّ كمُشاهدات *observational* من حيث تجميع المجموعات المقارَنة من الأشخاص المُعالَجن (أو المُشاهدات) في الطريقة الاعتيادية من الرعاية الطبية. وتعود دراسات المُشاهدات إلى خصوصيتها عندما تكون التجارب المُعَشَّاة ضخمةً لدرجة غير قابلة للتطبيق لوجيستياً ومالياً. وتُستعمل الأساليب التالية.

دراسة مشاهدات الأتراب Observational cohort studies³² تجري متابعة المرضى المتناولين للدواء لتعيين النتائج (العلاجية أو الضارة). وعادةً ما يُعَدُّ هذا بحثاً ذا نظرة مستقبلية (استباقية) كما يُعَدُّ رصد حدث الوصفة *Prescription event monitoring* (لاحقاً) مثلاً، وتوجد نزعة متزايدة نحو إدراك أنه ينبغي رصد معظم الأدوية الجديدة بهذه الطريقة عندما يتحول وصف الدواء إلى وصف عام. وتتضمن الفروق الرئيسية انتقاء المجموعة الشاهدة الملائمة، والحاجة إلى أعداد ضخمة من الأشخاص وإلى ترصد مطوّل. يُعَدُّ هذا النوع من الدراسة أدنى علمياً من دراسة الأتراب التجريبية (التجربة المُعَشَّاة ذات الشواهد) ومُرَهَقَة في البحث عن الأدوية. والحمد لله فقد ابتكر علم الأدوية الوبائي الذكي بدلاً جزئياً، وهو دراسة الحالة ذات الشاهد.

دراسات الحالة ذات الشاهد Case-control studies ويعكس هذا اتجاه المنطق العلمي من النظرة المستقبلية، "ماذا يحدث بعد؟" (استباقي *prospective*) النظرة الماضية، "ما قد حدث في الماضي" (استعادي *retrospective*)³³. حيث يُجمَع المحقّق investigator مجموعة من المرضى لديهم حالة يُراد استقصاؤها، ومثال ذلك، النساء اللاتي كان لديهنّ نوبة episode من الانصمام الخثاري thromboembolism. ومن ثم يجري تجميع المجموعة الشاهدة من نساء لم يكن لديهنّ نوبة

³² تستعمل هنا مجموعة من الناس يمتلكون صفة مشتركة، أي الذين يتناولون الدواء نفسه.

³³ لهذا السبب سُمّاها Feintein بالدراسات الأترابية trohoc (الأترابية cohort التي تعني ارتداد backwards).

القلب غير القاتل. وبعبارة أخرى، يُستغرق 100 سنة من علاج المرضى في الوقاية الأولية لإحداث المنفعة الناتجة نفسها التي تقلل احتشاء واحداً لعضلة القلب غير القاتل³⁴.

ويتحوّل السؤال عمّا إذا كان الوقوع المنخفض لآثار الدواء الضائرة مقبولاً، إلى سؤال خطير في سياق الاختطار المُطلق.

يحتاج أطباء الرعاية الأولية، ولاسيماً غير المختصين، تمثيلاً واضحاً ومعلوماتياً عن نتائج التجارب السريرية، الذي يقيس الوقع الإجمالي للمعالجة على حياة المريض، أي على النتائج الهامة سريرياً مثل المِراضة morbidity، ومعدّل الوفيات mortality، وجودة الحياة، والقدرة على العمل، والإقامة الأقل في المستشفى... وهم يستحقّون هذا، ولا يمكنهم نصح المرضى على نحو كافٍ بدون ذلك.

المظاهر الهامة لتقارير التجربة العلاجية

الاعتداد الإحصائي وأهميته السريرية.

فواصل الثقة.

العدد اللازم للمعالجة، أو الاختطار المطلق.

علم الأدوية الوبائي

Pharmacoepidemiology

يُعَدُّ علم الأدوية الوبائي دراسة لاستعمال الأدوية وتأثيراتها في أعداد ضخمة من الناس. وتُستعمل بعض مبادئ علم الأدوية الوبائي لاكتساب بصيرة إضافية في النجاعة efficacy، وفي المأمونية ولاسيماً للأدوية الجديدة فور مرورها من التعرّض المحدود في التجارب العلاجية ذات الشواهد قبل التسجيل إلى شروط أكثر حرّية عند استعمالها في المجتمع. ولا

³⁴ على سبيل المثال، تحمل المعالجة الدوائية لضغط الدم المرتفع اختطاراً، ولكن تتفاوت اختطارات المرضى كثيراً وفقاً لوخامة المرض: واعتماداً على الاختطار المطلق البدئي، تتراوح منافع خفض ضغط الدم من الوقاية من حدث قلبي وعائي سنوياً من كلّ 20 شخص معالج تقريباً إلى الوقاية من حدّث واحد من كلّ 20 شخص معالج. ويُعَدُّ مستوى الاختطار الواجب بدء المعالجة من أجله قابلاً للنقاش (Jackson R et al 1993 Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document, British Medical Journal 307: 107).

إنما تبيّن الترابطات association، مروراً بالمحققين والقراء الناقدین في تقرير ما هو التفسير الأكثر حداثةً بالتصديق.

نُظُم الترصد: التيقظ الدوائي

SURVEILLANCE SYSTEMS: PHARMACOVIGILANCE

يصل الدواء إلى السوق بعد معرفة مقدار كبير عن فعاليته العلاجية ومقدار أقل نوعاً ما عن مأمونيته ضمن شروط استعماله في أعداد ضخمة من المرضى بحسب الأمراض التي يتناولون أدوية أخرى من أجلها. يشير مصطلح التيقظ الدوائي إلى عملية الاستعراف والاستجابة لمسائل المأمونية الدوائية من خلال التحري في المجتمع عن التأثيرات الضائرة للدواء عادةً. ولقد ازداد تطور النظم المعقدة وعلى مدى سنين عديدة لتوفير الإشراف على الأدوية في مرحلة ما بعد التسويق. ويجري دعم هذه النظم بقوة بوساطة الحكومات لفهم الأسباب. ولذا جرى وضع هذا الموقف:

- يمكن تطبيق أربعة أنواع منطقية على رصد مأمونية الدواء:
- محاولة المتابعة الأتريابية الكاملة لمستخدمي الدواء (الجديد) مادام يعتقد أن امتلاك المعلومات الكافية ضرورياً.
- إنجاز دراسات خاصة في مناطق يمكن التكهّن بأنها تعطي معلومات مفيدة.
- محاولة كسب الخبرة من التبليغ النظامي عن التفاعلات الدوائية الضائرة المتوقعة من المهّن الطبية أثناء الاستعمال السريري النظامي للدواء.
- فحص اتجاهات المرض في ما يخص السببية المتعلقة بالدواء³⁶.
- كثيراً ما يستند الإشراف على مأمونية الدواء إلى تقنيات علم الأدوية الوبائي التي تتضمن:

التبليغ الطوعي Voluntary reporting يجري تزويد الأطباء والمرضات والصيدلة ببطاقات لتسجيل التفاعل الضائر المتوقع من الأدوية. ويُدعى في المملكة المتحدة UK،

من الانضمام الخثاري، أي من العمر نفسه، ورقم الولادة party نفسه وعادات التدخين نفسها، ومن المقبولات بالمستشفى لأسباب أخرى، أو من سجلات الرعاية الأولية. ويجري كذلك أخذ القصة الدوائية كاملةً من كل مجموعة، أي تجري متابعة الاستعدادات المسبقة للمجموعتين لتحديد التناسب (الاطراد) في كل مجموعة، والذي اتّخذ العامل المشتبه به في هذه الحالة، وهو حبة pill مانع الحمل الفموي.

يتطلب استقصاء السؤال في حالة الانضمام الخثاري وحبة مانع الحمل المؤلفة من الإستروجين والبروجستوجين بوساطة وسائل دراسة الأثر ذات الشاهد، أعداداً ضخمة من الأفراد³⁴ (يُعد الأثر الضائر غير شائع والحمد لله) ومتابعة على مدى سنوات. ويتطلب استقصاء السرطان والحبة المانعة للحمل بوساطة الدراسة الأتريابية ذات الشاهد متابعة مدتها 15 - 10 عاماً. ولكن يمكن إجراء دراسة الحالة ذات الشاهد سريعاً؛ حيث تملك مزية البدء بعدد أقل بكثير من الحالات المرضية (مئات)؛ ولكنها تملك سيئة في أنها تتابع الأشخاص بطريقة ارتدادية وثمة شك دائم بوجود تحيزات غير معروفة ولا يمكن تجنبها في انتقاء كل من المرضى والشواهد. ومرة ثانية هنا، يُحسن التكرار في المستقبل للدراسات لتعزيز الثقة في النتيجة على نحو كبير، وعندما تكون النتائج نفسها.

وأما السية الرئيسية في دراسة الحالة ذات الشاهد فهي أنها تتطلب فرضية محدّدة (واضحة) أو شك في السببية. أما الدراسة الأتريابية من ناحية ثانية فلا تتطلب ذلك؛ يمكن متابعة الأشخاص "لرؤية ما يحدث" (حتى السجل). ولا تُبرهن دراسات الحالة ذات الشاهد على التسبب³⁵ causation. إذ

³⁴ طوّعت الكلية الملكية للممارسين العامین في المملكة المتحدة 23000 امرأة تستعمل الحبوب pill و23000 امرأة كشواهد عام 1968 وصدر التقرير في عام 1973. فوجد ما يقارب الضعف في وقوع الخثار الوريدي عند اللواتي يستعملن الحبة pill التوليفية (وقد جرى إنقاص جرعة الإستروجين بعد هذه الدراسة).

³⁵ تُعدّ الدراسات الأتريابية التحريية (التحارب المُشاة ذات الشواهد) على أرضية واسعة في ما يتعلق بالتسبب. وينبغي وجود فرق منهجي واحد فقط بين المجموعات في الدراسة الأتريابية التحريية (أي المعالجة قيد الدراسة). بينما قد تختلف المجموعات على نحو منهجي في عدة طرق في

دراسات الحالة ذات الشاهد.

³⁶ Edwards I R 1998 A perspective on drug safety. In: Edwards IR (ed) Drug Safety. Adis International, Auckland, p xii

بنظام "البطاقة الصفراء" وتُقارن لجنة مأمونية الأدوية Committee on Medicines النتائج فتُنصَح وكالة ضبط الأدوية Medicines Control Agency الحكومية. وتجري الترسية بهذا من أجل:

- الأدوية الأحدث newer: ينبغي التبليغ عن جميع التفاعلات المتوقعة، أي عن أي حدث ضائر أو غير متوقع، مهما كان صغيراً مما قد يُعزى إلى الدواء.
- الأدوية المُتَحَرِّة established: ينبغي التبليغ عن جميع التفاعلات الخطيرة المتوقعة، حتى عندما يكون التأثير مُدْرَكاً جيداً.

يعتمد هذا النظام حتماً على البديهة والإدارة من الذين يسألون عن الاستجابة. وتوحي المسوح بأنه يجري التبليغ عن أكثر من 10% من التفاعلات الخطيرة. ويُعدّ التبليغ الطوعي فعّالاً في استعراف التفاعلات التي تظهر بعد بدء المعالجة القصيرة، أي على توفير الإنذارات warning الباكرة عن سمية الدواء. وهكذا يُعدّ خطأً أولياً في الإشراف في مرحلة ما بعد التسويق. وعلى كل حال، يُعدّ التبليغ منخفضاً عن التفاعلات ذات الكمون الطويل الأمد، مثل خلل الحركة المتأخرة tardive dyskinesia بسبب الاستعمال المزمن لمضاد الذهان neuroleptic. وقد يتحرّى هذا النظام أنذر الأحداث عندما لا يملك تحديداً للحساسية الكمية، ومثال ذلك، تلك الأحداث ذات الوقوع 1:10000 - 1:5000. وعلى كل حال لا يُعوّل على النظم الطوعية في تقييم وقوع التفاعلات الضائرة، حيث يتطلب ذلك المعدّل المرتفع في التبليغ (البسّط أو صورة الكسر) ومعرفة معدّل استعمال الدواء (المقام أو القاسم أو مخرج الكسر).

رصد حدث وصف الأدوية Prescription event monitoring يُعدّ هذا شكلاً من دراسة المشاهدات الأترابية حيث يجري جمع الوصفات للدواء (ولتقل 20000) (يُعدّ هذا عملياً في المملكة المتحدة بوجود الخدمات الصحية الوطنية، حيث تُرسل الوصفات إلى مرجعية مركزية منفردة للتسعير والدفع للصيديلي). ويُرسَل الوصاف استبياناً يسأل عن تبليغ

جميع الأحداث التي حصلت (وليس التفاعلات الضائرة المتوقعة فحسب) بدون الحكم على المُسبّب. وهكذا "تُعدّ الساق المكسورة حدثاً. فإذا ترابّطت الكسور أكثر مع هذا الدواء فقد تكون بسبب نقص ضغط الدم hypotension وتأثيرات على الجهاز العصبي المركزي CNS أو بسبب مرض استقلابي³⁷". يمكن إجراء الدراسات الاستباقية prospective والاستعادية retrospective بواسطة ربط الممارسة العامة وسجلات المستشفى وشهادات الوفاة، كما يمكن تحرّي التأثيرات غير المتوقعة. ويمكن استعمال رصد حدث الوصفة روتينياً للأدوية المرخّصة حديثاً، ولأسيما الأدوية التي يجري وصفها كثيراً في الممارسة العامة، ويمكن غرسها بسرعة كذلك استجابةً لزيادة الشك، ومثال ذلك، التقارير العفوية.

يسمح ارتباط السجل الطبي Medical record linkage بالحاسوب لأحداث الحياة والصحة في المجتمع (الولادة، الزواج، الوفاة، القبول في المستشفى) للربط مع تاريخ استعمال الدواء. ويجري تطوير هذا على قدر ما تسمح به الموارد. ويتضمّن رصد حدث الوصفة (الوارد سابقاً). ويُعدّ قاعدة معطيات بحوث الممارس العام General Practitioner Research Data Base في وكالة ضبط الأدوية Medicines Control Agency أضخم طريقة لارتباط السجل الطبي في المملكة المتحدة.

الإحصاءات السكانية Population statistics، ومثال ذلك، سجلات العيوب الولادية وسجلات السرطان. ولا تُعدّ حساسة ما لم يكن الحدث المُحرّض بالدواء ملحوظاً بقوة أو كثير التكرار. ويمكن البدء بدراسات الحالة ذات الشاهد ودراسات المشاهدات الأترابية ذات الشاهد عندما توفّر الشكوك.

قوة البينة STRENGTH OF EVIDENCE

يُوصَف عدد من أنماط الاستقصاء السريري في هذا الفصل وفي أمكنة أخرى من هذا الكتاب. ويُعدّ الحكم على

³⁷ In man W H W et al 1998 Prescription - event monitoring. In: In man WHW (ed) Monitoring for drug safety 2nd edn. MTP, Lancaster, p217

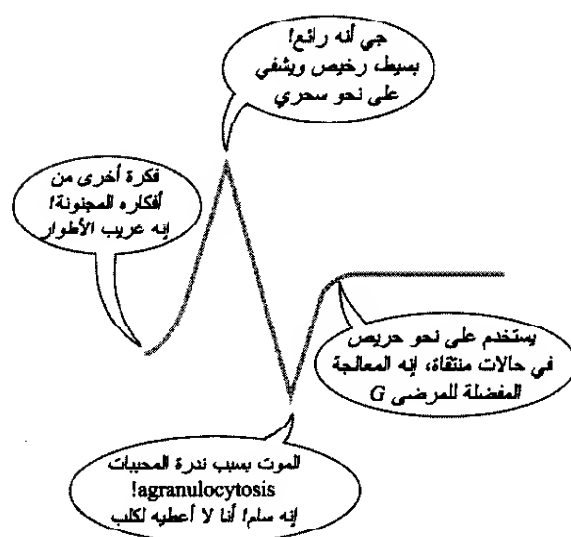
GUIDE TO FUTURE READING

- Biomarkers Definitions Working Group 2001
Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 69: 89-95
- Bland J M, Altman D G 2000 Statistical notes. The odds ratio. *British Medical Journal* 320: 1468
- Chalmers I 1995 What do I want from health research and researchers when I am a patient? *British Medical Journal* 310: 1315-1318
- Chatellier G et al 1996 The numbers needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *British Medical Journal* 312: 426-429
- Doll R 1998 Controlled trials: the 1948 watershed. *British Medical Journal* 317: 1217 (and following articles).
- Egger M et al 1997 Meta-analysis. Principles and practice. *British Medical Journal* 315: 1533-1537 (See also other articles in the series entitled 'Meta-analysis'.)
- Emanuel E J, Miller F G 2001 The ethics of placebo-controlled trials — a middle ground. *New England Journal of Medicine* 345: 915-919
- Greenhalgh T 1997 Papers that report drug trials. *British Medical Journal* 315: 480-483 (See also other articles in the series entitled 'How to read a paper'.)
- Hróbjartsson A, Gøtzsche P C 2001 Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine* 344: 1594-1602
- Kaptschuk T J 1998 Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet* 351: 1722-1725
- Levy G 1992 Publication bias: Its implications for clinical pharmacology. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 52: 115-119
- Lewis J et al 2002 Placebo-control led trials and the Declaration of Helsinki. *Lancet* 359: 1337-1340
- Pogue J, Yusuf S 1998 Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 351: 47-52
- Silverman W A, Altman D G 1996 Patients' preferences and randomized trials. *Lancet* 347: 171-174
- Sibbald B, Roland M 1998 Why are randomised controlled trials important? *British Medical Journal* 316: 201 (See also subsequent articles in this series entitled 'Understanding controlled trials'.)
- Urquhart J 2001 Demonstrating effectiveness in a post-placebo era. *Clinical Pharmacology and*

قوة البيئة الناشئة عن الأنماط المختلفة للدراسة الوثيق الصلة بوضوح باتخاذ القرارات السريرية عن مساق الفعل العلاجي. وجرى تلخيص ذلك كما يلي، مُنظماً وفق المرتبة³⁸.

1. المراجعات المنهجية وتحليل ميتا.
2. التجارب المعشاة ذات الشواهد، مع نتائج محدّدة (فواصل الثقة لا تتراكب مع عتبة التأثير المُعتدّ سريرياً).
3. التجارب المعشاة ذات الشواهد، مع نتائج غير محددة (الفرق الذي يوحي بتأثيرات معتدلة سريرياً، ولكن بدون فواصل ثقة متراكبة مع عتبة هذا التأثير).
4. الدراسات الأترابية Cohort studied.
5. دراسات الحالة ذات الشاهد Case-Control studies.
6. مسوحات المقطع العرضي Cross-sectional surveys.
7. تقارير الحالات Case reports.

في الاستنتاج³⁹ IN CONCLUSION



الشكل 4.4: التذبذب أثناء تطوير الدواء⁴⁰.

³⁸ Guyatt G H et al 1995 *Journal of the American Medical Association* 274:1800

³⁹ Dr Robert H Williams and the Editor of the *Journal of the American Medical Association*

⁴⁰ "تصف هذا الدواء الجديد بسرعة طالما يُعدّ فعالاً" Richard Asher

Clinical pharmacology with confidence [intervals].
British Journal of Clinical Pharmacology 37: 309

Therapeutics 70: 115–120
Waller P C, Jackson P R, Tucker G T, Ramsay L E 1994

Official regulation of medicines

التنظيم الرسمي للأدوية

الجودة أيضاً، إلى التنقيح كلما تبدلت الممارسات الصناعية. تمتلك السلطات التسويقية MAH'S دوافع ربح قوية في صنع المطالبات claims حول أدويتهم. وتستطيع الحكومات فقط توفير الضمان عن جميع هذه المظاهر أثناء حياة الدواء، (بقدر ما يمكن توفيره).

إن مبادئ التنظيم الرسمي (القانوني) للأدوية هي:

• لا تسوق الأدوية بدون الترخيص المسبق من الحكومة.

• يُمنح الترخيص على أساس من التقييم العالمي¹ التالية:

– المأمونية safety، في ما يتعلق باستعماله: يُعدّ التقييم عند نقطة التسويق احتياطياً إذ يُتابع في المجتمع بوساطة برنامج التيقظ الدوائي pharmacovigilance.

– النجاعة efficacy، (وعادة ما تتضمن الآن جودة الحياة)

– الجودة quality، أي النقاوة purity، والثبات stability (الحياة على الرف)

– الإمداد supply، أي فيما إذا كان الدواء ملائماً لتفريده على نحو مقيد إلى العموم أو أنه ينبغي تقييده للبيع من خلال الصيدليات أو بوصفات الأطباء؛ ما هي المعلومات

¹ باستثناء حالة الأدوية العشبية الشعبية (والتي يمكن أن تكون غير فعالة و/أو غير خطيرة)، وكذلك مواد أخرى مستخدمة في "الممارسات المشروعة" في الطب المتعم، والتي لا يمكن تلبية هذا المتطلب لأجلها. عندما وجد المنظّمون الرسميون أنفسهم بين "صخرة" المحافظة على المبادئ العلمية و"المكانة الصعبة" لقدسية الأدوية المتممة المألوفة من الجمهور (استحالة سياسية)، تفاعلوا بما يتفق مع التقاليد العليا لمهنتهم كموظفين حكوميين مدنيين. ولقد أُنجزوا مزيجاً توفيقياً من التنظيمات التي أعيد تفسيرها مع لصاقة توضيحية تحذيرية تسمح باستمرار بيع هذه المنتجات بدون تضليل للجمهور أو خداعه، وهذا ما يؤمل به.

الملخص

يصف هذا الفصل خلفية عن التساؤل حول ضرورة تنظيم استعمال الأدوية والإمداد بها، وما الطرق التي يجري بها تدبير هذه العمليات.

- أسس التنظيم: المأمونية، والنجاعة، والجودة، والإمداد.
- الجهاز التنظيمي للأدوية الحالية.
- متطلبات الأيام الحاضرة.
- الأدوية المزورة (المزيفة) Counterfeit drugs.
- الملحق Appendix: كارثة الثاليدوميد thalidomide.

أسس التنظيم Basis for regulation

إن الأطباء والمرضى ليسوا بموضع اتخاذ القرار بأنفسهم حول الأدوية التي يستعملونها، أي ما هو الدواء الذي يعدّ نقياً Pure وثابتاً stable، وفعالاً effective، ومأموناً safe.

فهم يحتاجون لضمان أن الأدوية التي تُقدّم لهم تلبّي هذه المتطلبات وتُدعم بالمعلومات التي تسمح بالاستعمال الأمثل. وتُستخرج المعلومات عن الأدوية واستعمالها من التاريخ، وثمة إجماع على حامي الترخيص بالمراجعة المستمرة لتراخيصهم ولاسيما ما يتعلق بالمأمونية safety. وتستطيع السلطات التسويقية Marketing Authorisation Holders (MAH)، أي الشركات الصيدلانية أيضاً، تغيير النظرة الخاصة للنجاعة efficacy في ترخيصهم؛ ومثال ذلك، الاستطبابات الجديدة، وتوسيع المجموعات العمرية، أو تغيير معلومات المأمونية ومثال ذلك، إضافة تحذيرات warning جديدة، أو موانع استعمال contraindications جديدة. وقد تحتاج مظاهر

الأساسي في حقل الأدوية مع تشعب الأدوية التخليقية عندما توسع دستور الأدوية⁴ المؤلف والشعبي ببطء ومن ثم تسارع كثيراً في منتصف هذا القرن.

أجيز أول قانون تنظيمي شامل والذي تطلب اختبار ما قبل التسويق، في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1938، عقب وفاة ما يقارب 107 أشخاص بسبب استعمال دي إيثيلين غليكول diethylene glycol (مكون في مانعات التجمد) كمذيب من أجل تحضير سائل ثابت من سلفانيلاميد sulphanilamide لمعالجة العدوى⁵ infections الشائعة. لقد كان تناوله من قبل الأطفال ملائماً؛ كانت سمية الإيثيلين غليكول (العصبية المركزية CNS، الكلوية الكبدية) معروفة مسبقاً. وكانت "اختبارات" ما قبل التسويق فقط لأجل المظهر، والعبير fragrance والنكهة flavour. كانت الإجراءات متوافقة مع القانون القائم آنذاك في الولايات المتحدة الأمريكية. إذ قال رئيس الشركة أنه كان آسفاً لأجل الوفيات ولكنه لم يشعر بالمسؤولية.

لم تتعلم الدول الأخرى الدرس المتاح في الولايات المتحدة الأمريكية فكانت كارثة الثاليدوميد thalidomide عام 1961 (الفصل 5، الملحق) عبرةً لجعل جميع الحكومات في العالم تبدأ مراقبة شاملة لجميع مظاهر إدخال الدواء والمطالبات العلاجية والإمداد، أما الحكومات التي كان لديها مسبقاً بعض نظم المراقبة فقامت بتقويتها.

كانت النتائج المباشرة في المملكة المتحدة اثنتين، إنشاء مخطط التبليغ التلقائي عن التفاعل الدوائي الضائر (نظام البطاقة الصفراء) والتشريعات لتوفير التضيق التنظيمي لمأمونية الأدوية

⁴ دستور الأدوية Pharmacopocia: كتاب (رسمي عادةً) يدرج أسماء الأدوية، واستعمالاتها، ومعايير نقاوتها.

⁵ تقرير من أمانة سر الزراعة أمحال استجابة لقرارات من مجلس النواب والشيوخ (USA). Journal of the 1937 American Medical Association 111:583, 919. يوصى بقراءتها. وحدثت أزمة مشابهة بين عامي 1990 - 1992: أنظر أيضاً Hanif M et al 1995 Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir. Bangladesh epidemic. British Medical Journal 311:88. ملاحظة: الذي إيثيلين غليكول الرخيص الثمن.

المطبوعة المتوجبة على الشركة البائعة للدواء (اللزاقة، والورقيات/النشرات leaflets)

- يضع الترخيص مواصفات الاستطباعات السريرية التي يمكن تعزيزها لفترة محدّدة (5 سنوات)، ويمكن تجديدها حسب الطلب.
- قد تأمر السلطة التنظيمية بسحب الدواء من السوق في أي وقت لسبب وجيه.
- يمكن تغيير الترخيص بطلب من السلطة التسويقية MAH بما يتماشى مع أقسام النجاعة، والمأمونية والجودة عند تاريخه الجديد.

يطلب المصنعون والمطورون ببساطة بأن يجري إخبارهم عن المواد التي يجري تنظيمها والتي لا يجري تنظيمها² وما أنواع المعطيات ومقاديرها التي تمل لإقناع السلطة التنظيمية في الموافقة على طلب التسويق (الترخيص) لأي غاية طبية. باختصار، يهدف تنظيم الأدوية إلى توفير تقييم موضوعي وصارم وشفاف للنجاعة والمأمونية والجودة بغرض حماية الصحة العمومية وتعزيزها ولكن بدون إعاقة الصناعة الصيدلانية. وتستحق شدة المصالح القائمة بين المنظم والمنظم³ التقدير والإعجاب.

الخلفية التاريخية HISTORICAL BACKGROUND

توازّت في بداية القرن العشرين بداية التدخل الحكومي

² من الواضح أنه يستحيل جدولة المواد التي سيتم تنظيمها إذا توجّب على أحد ما يوماً ما الاختيار لتخليقها. لذلك يستند التنظيم إلى إمداد "المنتجات الطبية"، أي تنظم المواد وفقاً لاستعمالها المفترض؛ يجب تعريفها بطريقة تقاوم التحدي (التحريض) القانوني (أو اللغة التنظيمية المكلفة/القانونية جداً). لقد اكتسبت المصطلحات التالية قبولاً غير رسمي لأجل "مواد بين بين/على الحدود" (التي قد تنظم أو لا تُنظم): الصناعة الغذائية nutraceutical: غذاء أو جزء من غذاء يوفّر منافع دوائية، والصناعة التزيينية (التجميلية) cosmeceutical: المستحضر التزويقي (التجميلي) الذي يمتلك أيضاً استعمالاً دوائياً.

³ على الرغم من أن كثيراً من الأطباء قد يزدرون "الأفكار التنظيمية" البيروقراطية، فإن التنظيم يوفّر خدمة هامة ويُعد وسيلةً ينبغي للأطباء امتلاك بعض التبصر في عملها، إذ إن بعض المشكلات الحقيقية جداً حرت مواجهتها من قبل موظفي الحكومة العموميين الذين يحاولون العمل الجيد بدون المخاطرة بفقدان وظائفهم.

وجودها ونجاعتها من خلال النظم المعيارية والمرجعية والتيقظ الدوائي pharmacovigilance والتفتيش (Medi-inspection (cines Act 1968). وكان إنجاز لجنة مأمونية الأدوية-Comm ittee of Safety Medicines معلماً إضافياً لنصح السلطة المرخصة Licensing Authority في المملكة المتحدة. وعلى الرغم من هذه النظم الواقية حدثت كوارث دوائية أخرى. ففي عام 1974 جرى سحب البراكتولول practolol العامل المحصر - للبيتا β بسبب المتلازمة النادرة ولكن الوخيمة المؤثرة على العينين ونواحي مخاطية جلدية أخرى في الجسم (غير متحرّية عنها بوساطة الاختبارات على الحيوانات). وفي عام 1982 وُجد أن البنوكسابروفين، benoxaprofen، الدواء المضاد للالتهاب غير الستيرويدي، يسبب آثاراً ضائرة خطيرة تتضمن انفكك الظفر onycholysis والتحسّس الضوئي photosensitivity عند المرضى المستئين. ولقد جرى إدخال الجهاز التنظيمي الأوروبي European regulatory system الجديدة عام 1995.

الأجهزة التنظيمية الحالية للأدوية

CURRENT MEDICINES REGULATORY SYSTEMS

تمتلك جميع الدول التي تُرخّص فيها الأدوية للاستعمال جهازاً تنظيمياً. من وجهة نظر السلطة المرجعية التسويقية MAH (الشركة الصيدلانية) الساعية إلى حقوق التسويق عبر العالم، فيجب أن تلبى متطلبات برامج هيئات التنظيمية التي تتضمن إدارة الأغذية والأدوية Food and Drug Administration (FDA) للولايات المتحدة USA، ووكالة تقييم الأدوية الأوروبية European Medicines Evaluation Agency (EMA) للاتحاد الأوروبي ومكتب الشؤون الصيدلانية اليابانية Japanese pharmaceutical Affairs Bureau. وتبقى الهيئات التنظيمية الوطنية لأعضاء الاتحاد الأوروبي الفردية في مكانها وتعمل مع وكالة تقييم الأدوية الأوروبية EMA. تُمنح التراخيص الوطنية من خلال الولايات الأعضاء إفرادياً وتحافظ على مسؤولية خاصة بمسائل الصحة العمومية في دولها الذاتية ويُعدّ هذا التقدير والاحترام

للنظام في أوروبا هاماً. فحتى عام 1995 كانت طلبات الترخيص من هذه السلطات (المرجعية) الوطنية منفصلة. وكان هذا مضيعة ضخمة للوقت والقدرة البشرية، إذ كان على مطوّري الدواء تكييف بحوثهم وبرامج التطوير السريرية لتلبى المتطلبات الوطنية المتنوعة (البروقراطية عادةً). وبالإضافة لدخول النظام الأوروبي، فقد تمّ أيضاً إنجاز تجانس هام في الممارسات والإجراءات على مستوى الكرة الأرضية (ولاسيماً أوروبا، واليابان، والولايات المتحدة USA) من خلال مؤتمرات المحانسة الدولية International conference on Harmonisation (راجع الفصل 4، الهامش 4). يمكن ترخيص الأدوية في الاتحاد الأوروبي بثلاث طرق:

- يَسْمَح الإجراء المركزي بتقديم الطلبات مباشرة في وكالة تقييم الأدوية الأوروبية EMA ثم تخصص للتقييم في إحدى الحكومات الأعضاء (المقرّر rapporteur). بمساعدة حكومة عضو أخرى (المقرر المساعد co-rapporteur).
- ويعدّ هذا الأسلوب إلزامياً لمنتجات التكنولوجيا أي البيولوجية واختيارياً للمنتجات الدوائية الجديدة.

- تسمح إجراءات الاعتراف المتبادلة وغير المركزية لطالبي الترخيص بتسمية إحدى الحكومات الأعضاء (تُعرف الحكومة العضو المرجعية)، التي تُقيّم الطلب وتطلب الرأي من دول أعضاء أخرى (معنية). وسيبقى منح هذا الترخيص اعترافاً متبادلاً تلقائياً في هذه الحكومات الأخرى ويوفر الموافقة التي يتم إيصاها بين هذه الحكومات. وهناك إجراء تحكيمي لحل النزاعات.
- يمكن للمنتج الذي يَسوّق في دولة مفردة أن يُطبّق ترخيصه من خلال الأسلوب الوطني لكل دولة.

تتصرف الأنظمة الأوروبية وفقاً لخطوط زمنية مقيدة وإجراءات مكتوبة وثمة إجراءات موضوعة للتداول مع الخلافات بين الحكومات الأعضاء وحقوق الاستئناف للطلبات ضد رافض الترخيص.

وبعد ترخيص الدواء للبيع عبر إحدى الإجراءات السابقة يبقى مُستقبل future حياته التنظيمية ضمن ذلك الإجراء. وتُراجع التراخيص كل 6 أشهر في السنتين الأوليتين ثم سنوياً

المتطوعين البشر في ما يتعلق بالخرائط الدوائية وقابلية التحمل tolerability (الإعفاء من التجارب السريرية Clinical Trail Exemption أو إجراء CTX). ويمكن البدء بالدراسة ما لم تعترض وكالة مراقبة الأدوية MCA في خلال 35 يوماً. ومن المظاهر الإضافية الهامة في التنظيم (وربما اللاتنظيم) في المملكة المتحدة أنه لا يُطلب الترخيص authorisation ببدء التجارب مع الدواء الجديد المحتمل على المتطوعين الأصحاء على الرغم من أن موافقة لجنة مراعاة الأخلاقيات المحلية مطلوبة. وقد وفر هذا حافزاً لاستقصاء الدواء الجديد على البشر، ولكن مراسيم الاتحاد الأوروبي، عندما تطبق، ستزيل هذه الحرية، وستتطلب موافقة تنظيمية مسبقة لجميع التجارب السريرية، أي التي تتضمن المرحلة 1.

مراجعة تنظيمية لطلب الدواء الجديد

REGULATORY REVIEW OF A NEW DRUG APPLICATION

تتطلب السلطة المرجعية التنظيمية للدواء ما يلي:

- الاختبارات ما قبل السريرية Preclinical tests
 - اختبارات تنفذ على الحيوانات للسماح ببعض التكهّن prediction عن النجاعة الكامنة والمأمونية في البشر (راجع الفصل 4).
 - ضبط الجودة الكيميائية والصيدلانية، ومثال ذلك، النقاوة، والثبات stability، والتركيب formulation.
- الاختبارات السريرية (البشر) (المراحل 1، 2، 3) Clinical (human) test (Phases 1, 2, 3)
 - قد تستغرق العملية الكاملة الموثوقة للمراجعة التنظيمية لدواء جديد (كيان كيميائي جديد) عدة أشهر.
- معرفة الأثر البيئي للصناعات الصيدلانية Knowledge of the environmental impact of pharmaceuticals
 - تتوقع السلطات والمرجعيات التنظيمية من المصنعين أن يواجهوا هذا المعنى عند تقديم طلب تسويق كيانات كيميائية جديدة. وتتضمن المظاهر الصناعية (التلوث الكيميائي) وتوضيب الأدوية packaging (رمي الفضلات)، والتلوث من الاستعمال المباشر immediate، ومثال ذلك

حتى 5 سنوات ثم يُحدّد بالتتابع بفواصل 5 سنوات. ويُعدّ تجديد الترخيص مسؤولية حاملي السلطة التسويقية MAH على نحو رئيسي ولكنه يتطلب الإثبات من السلطة المرجعية التنظيمية. وهذه فرصة للسلطة التسويقية MAHs للمراجعة، ولاسيما مفاهيم المأمونية لجعل الترخيص في خط مع الممارسة السريرية الحالية. ويجب أن تجرى أي تغيرات على التراخيص بالتوافق مع الترخيص الأصلي (المأمونية، النجاعة أو الجودة، راجع ما سيأتي) ويجب أن تُدعم بالمعطيات التي يمكن أن تكون أساسية لأجل الاستطباب الرئيسي.

المتطلبات Requirements

ترخيص التجارب السريرية في المملكة المتحدة

AUTHORISATION FOR CLINICAL TRIALS IN THE UK

أكد مرسوم الأدوية لعام 1968 على المصطلحات التي يمكن وفها لاستقصاءات الدواء الكامن والجديد أن تُجرى على البشر. ولا تملك السلطة⁶ المرجعية المرخصة متطلبات قاسية في ما يتعلق بجميع المعطيات الواجب توفيرها قبل إمكانية إعطاء الترخيص للتجربة السريرية للدواء الجديد. وقد ترك هذا إلى حكم مقدم الترخيص ولكنه يتضمن دائماً بروتوكولاً مفصلاً عن التجربة السريرية وحيوانات التجربة الداعمة في علم الأدوية والسموم.

تُصنّح وكالة مراقبة الأدوية MCA بخبرات خبير مُستقل، تتوضع في لجنة مأمونية الأدوية Committee on Safety of Medicines ولجانها الفرعية في ما يتعلق بمناسبة التطبيق. فإذا كان الرأي إيجابياً تعطى شهادة التجربة السريرية Clinical Trial Certificate (CTC) (صالحة لمدة سنتين، وقابلة للتجديد) ويمكن البدء بالتجربة. وعندما تكون معطيات التجربة السريرية عن الدواء موجودة مسبقاً، يمكن تسريع الإجراءات عبر تقديم الملخص ما قبل السريري ومعطيات

⁶ تتكون السلطة المرجعية المرخصة من الوزارات المسؤولة ووكالة مراقبة الأدوية Medicines Control Agency (MCA) أي السلطة التنفيذية في قسم الصحة.

إرشادهم من قبل لجان خبيرة مستقلة ومتنوعة (راجع ما سبق).

عندما ما يمنح الدواء الجديد الترخيص التسويقي فإنه يُعترف به كدواء medicine من خلال نقاد مستقلين وسيكون هناك ابتهاج بين أولئك الذين أنفقوا سنوات كثيرة في تطويره. ولكن الاختبار لا ينتهي؛ فالاختبار الأقوى من جميع الاختبارات يكون قد بدأ تقريباً. فسوف يستخدم عند جميع أنواع البشر من جميع الأعمار والحجوم والذين يمتلكون جميع أنواع الشروط أو الحالات الأخرى. ولا يمكن الإشراف على استعماله مطولاً بعد اليوم. وسوف يصفه الأطباء ويستعمله المرضى على نحو سليم وخاطئ. وسوف يكون له تأثيرات لم تكن معروفة مسبقاً. وسوف يؤخذ بجرعة مُفرطة overdose. وسيجد مكانه في المداواة therapeutics، من خلال مقارنات ممتدة مع الأدوية الأخرى المتاحة للأمراض نفسها. يمكن إثبات فعالية الأدوية المستخدمة للوقاية من المراضة morbidity الطويلة الأمد (مثل، السكتة stroke في مرضى فرط ضغط الدم) فقط من نتائج التجارب التي عادة ما تُعدُّ باهظة الثمن جداً من البداية وإلى أن يُضمن تسويق الدواء. ويتطلب تأثير الدواء في الوقاية من الوقوعات occurrences النادرة آلافاً كثيرة من المرضى، ودراسات أكثر من المعتاد أثناء التطوير. وعلى نحو مشابه، لا يمكن تحري الأحداث الضائرة النادرة قبل التسويق، ومن غير الأخلاقي تعريض أعداد ضخمة من المرضى في التجارب السريرية للدواء الجديد لأسباب المأمونية safety على نحو صرف⁸.

المسؤوليات بعد الترخيص

Postlicensing responsibilities

كثيراً ما تهم الشركة الصيدلانية في كسب الاستعمال المنتشر والسرعة قدر الإمكان، استناداً إلى نجاعة efficacy الدواء المثبتة في التجارب قبل التسجيل. وتولي السلطات

⁸ لا يتناول المرضى الداخلين إلى التجارب السريرية الدواء الجديد على أنه قد يكون الأفضل لاحتوائهم: وفي الواقع يجري تعيين النصف (عادةً) عشوائياً من أجل الغفل placebo أو لعامل بديل. وينبغي للأطباء استعمال الدواء بعد التسويق فقط عندما يعتقدون أنه أحسن من البدائل الأقدم (في النجاعة والمأمونية والملائمة أو التكلفة).

مضادات الميكروبات، والاستعمال الآجل، أي الأدوية أو المستقبلات الداخلة في سلسلة الغذاء أو الماء، عندما يكون الاستعمال جسيماً، ومثال ذلك، الهرمونات.

مراجعة تنظيمية Regulatory review

باستعمال أحد الأجهزة التنظيمية الموصوفة سابقاً، من الطبيعي أن تقوم إحدى السلطات أو المرجعيات بمراجعة من مرحلتين:

1. فحص المعطيات قبل السريرية لتعيين فيما إذا كان الدواء مأموناً على نحو كافٍ لاختباره من أجل النجاعة العلاجية البشرية (المتكهنه).
2. فحص الدراسات السريرية لتعيين ما إذا تمّ إظهار أن الدواء فعال علاجياً مع المأمونية الملائمة لاستعماله⁷.

إذا كان القرار مُحبذاً، يجري منح الدواء ترخيصاً للتسويق (لمدة 5 سنوات: قابلة للتجديد)، مما يسمح بتسويقه لاستعمالات علاجية نوعية. ويجب أن تُرضي هذه السلطة نفسها من حيث كفاية المعلومات الواجب توفيرها للوصّافين في ملخص مواصفات Summary of Product Characteristics (SPC) وأيضاً في وريقات (كرّاسة) معلومات المريض Patient Information Leaflet (PIL).

يجب أن تجري الموافقة على ورقة leaflet معلومات المريض PIL أيضاً من قبل السلطة المرجعية المُرخّصة، وأن تُصنّف بوضوح مُلخص مواصفات المنتج، وأن تكون شاملة ومفهومة للمرضى والمهنيين. وعندما يمتلك الدواء مزية خصوصية، ولكنها مصحوبة مع اختطار خاص فقد تفرّض قيود على ترويجه واستعماله، ومثال ذلك، الازوتريتينيون isotretinoin والكلوزابين clozapine.

يتمحور قرار موافقة السلطة التسويقية على إجراء تقييم بواسطة كادر طبي مهني وعلمي وإحصائي وصيدلاني، في إحدى الوكالات الوطنية. ويستخدم هذا الكادر كموظفين حكوميين مدنيين ضمن وكالة مراقبة الأدوية MCA ويجري

⁷ يُعَمَلُ الحَسَنَ العام (الشائع) أن ما هو "مأمون" في المصطلحات التنظيمية لأجل ايضاض الدم leukaemia قد لا يكون "مأموناً" من أجل القلق anxiety.

المحوسبة Computerised record linkage schemes الموجودة في الولايات المتحدة، وكذلك معطيات بحوث الممارسة العامة في المملكة المتحدة UK General Practice Research Database في وكالة مراقبة الأدوية MCA. تملك جميع هذه النظم قدرة هامة في الحصول على معلومات عن أعداد ضخمة جداً من المرضى 10000 - 20000 في دراسات المشاهدات الأترابية observational cohort ودراسات الحالة ذات الشاهد Case-control studies التي تُكْمِل نظام التبليغ العفوي بالتقارير (راجع الفصل 4).

يركز الانتباه في المملكة المتحدة UK على العديد من الأدوية الجديدة أثناء خضوعها لاعتبارات خاصة من قبل السلطات (المرجعيات) التنظيمية، بتسويق الدواء مع رمز المثلث المقلوب ▼، في كتيبات الوصفات. تبلغ السلطة التنظيمية المعطيات الناتجة حول مأمونية الأدوية إلى الأطباء من خلال رسائل أو نشرات في المجلات، ومن خلال مجلات متخصصة ومثال ذلك، المشكلات الشائعة في التيقظ الدوائي Current Problems in Pharmacovigilance في المملكة المتحدة UK، ولأجل المسائل المهمة جداً من خلال رسائل مباشرة ("عزيري الطبيب")، ورسائل الفاكس أيضاً. ثمة فعاليتان تنظيميتان هامتان أيضاً تؤثران على الأدوية المسوّقة وهما:

- التفاوتات (التباينات) حول التراخيص.
- إعادة التصنيفات Reclassifications.

تعدّ التفاوتات Variations تبدلات هامة وعادة ما تثار من الشركات الصيدلانية، ولكن كثيراً ما تُثار من السلطة التنظيمية، عن مفاهيم النجاعة efficacy، والمأمونية safety وجودة الدواء. وتكتنف معظم التفاوتات الهامة إضافات على دواعي الاستعمال indications أو تدابير التحريم dosing regimes، أو على التحذيرات warning ومقاطع موانع الاستعمال contraindications في ملخص مواصفات المنتج SPC. وتحتاج للدعم بالبيّة وتخضع للتقييم الرسمي.

يعني إعادة التصنيف Reclassification التبدّل في الحالة القانونية للدواء وهي العملية التي يمكن بواسطتها فقط

التنظيمية عناية أكثر بشاكلة (بروفيل) مأمونية الدواء safety، وحماية الصحة العمومية. ويُعدّ التبليغ التلقائي بالتقارير عن الأحداث الضائرة المصدر الأهم عن معطيات المأمونية بعد توفير الدواء في الاستعمال السريري، فهذا التبليغ بالتقارير يولّد "إشارات" ويزيد الشكّ بالأحداث الضائرة الوخيمة غير المتكررة ولكن القوية الناجمة عن الدواء⁹. ويمكن أن يكون برهان العلاقة السببية من الإشارات الفردية صعباً جداً ويعتمد تماماً على عدد هذه التقارير التلقائية وجودتها. تُلتقط هذه التقارير في المملكة المتحدة UK من خلال نظام البطاقة الصفراء، والتي يمكن إكمالها بواسطة الأطباء، والمرضات أو الصيادلة. وللدول الأخرى نظمها الخاصة. ولا يمكن المغالاة في تأكيد أهمية تشجيع التبليغ التلقائي الدقيق بالتقارير عن الأحداث الضائرة adverse events.

لا يمكن تنظيم دراسات بعد التسويق (المرحلة 4) عبر التشريعات عموماً، مع أنه يوجد في الاتحاد الأوروبي EU، وفي حالات استثنائية شرط من السلطة المرجعية التسويقية. تستعمل الدلائل الإرشادية الطوعية للموافقة على دراسات ما بعد التسويق بين الصناعة والسلطات التنظيمية. وتتضمن جميع تجارب الشركات الصناعية الراعية الوثيقة الصلة بالمأمونية للدواء المُسوّق؛ وتبين بوضوح أنه لا يجب ألا تستخرج مثل هذه الدراسات لغايات الترويج promotion. وقد تُستعرف الدراسات الأخرى المستقصية لمأمونية الدواء التي تُضمن مباشرة بواسطة المُصنّع، من هيئات متنوعة، ومثال ذلك، وحدة بحوث مأمونية الدواء Drug Safety Research Unit (ساوثامبتون)، المملكة المتحدة USA منذ سنوات عديدة. مثل معطيات بحوث الممارسة العامة في المملكة المتحدة (Southampton, UK) باستعمال رصد حدث الوصفة Prescription-Event Monitoring، ووحدة رصد الأدوية Medicines Monitoring Unit (MEMO) (تايزيد، المملكة المتحدة، Tayside)، واستعمال مخططات روابط السجلات

⁹ Waller P C, Wood SM 1998 Regulatory Aspects of Adverse Drug Reactions. In: Davies D M Ferner RE, de Glanville H (eds) Davies's Textbook of Drug Reactions 5th edn, Chapman & Hall Medical, ch3, pp 20-28

لا تملك البديل.

لا تُعنى السلطة الترخيصية في المملكة المتحدة UK بتسعير الأدوية أو مردودها (فعالية تكلفتها). وأما تكلفة الأدوية فتعني جميع الحكومات، كجزء من التكاليف المرتفعة للخدمات الصحية الوطنية. وتُشغل الآن تجربة خطيرة لضبط تكاليف استعمال الدواء بإدخال الدلائل الإرشادية الوطنية حول تدبير المرض (وتتضمن استعمال الأدوية إفرادياً) وتقييم الأدوية الجديدة التي تحقق المردود (فعالية التكلفة)، وذلك من خلال هيئة ممولة حكومياً تدعى NICE (المعهد الوطني للامتنياز السريري National Institute for Clinical Excellence). ويُتَظَر تأثير توصياتها على الرعاية الصحية، وعلى التكاليف، وعلى استجابة الشركات الصيدلانية

الأدوية المرخصة لدواعي استعمال غير مرخصة

Licensed Medicines for unlicensed indications

قد يصف الأطباء عموماً أي دواء لأجل غاية طبية منطقية¹⁰.

ولكن عندما يستعمل الأطباء الدواء لاستطباب لا يُضمَّن رسمياً في ترخيص المنتج (استعمال "خارج نطاق اللصاقة - off label") يكون من الحكمة التفكير ملياً والاحتفاظ بسجلات خاصة جيدة، لأنه إذا لم يتم إرضاء المريض، فقد يجد الوصافون أنفسهم مضطرين لتبرير هذا الاستعمال في المحاكم. تحمل السجلات التي كُتبت في زمن القرار وزناً جوهرياً ولكن السجلات التي ستكتب فيما بعد تفاقم المشكلة، وتفقد الكثير من قدرتها في الإقناع، وإن السجلات التي تعدّل لاحقاً تكون قاتلة تماماً لأي دفاع.

لا يرغب المصنعون دائماً الذهاب للمشكلة والإنفاق على الدراسات السريرية الحازمة المطلوبة لتوسيع ترخيصهم ما لم يقوم الاستعمال الجديد بتوليد أرباح هامة ويجري منعهم بالقانون من ترويج الاستعمال غير المرخص.

تحويل وُصف الدواء متاح مباشرة للعموم من خلال الصيدليات والمتاجر. ويتبع عملية تقييم حازمة مع التشديد الخاص على مفاهيم مأمونية الدواء، ويكتنف النصيحة من لجنة مأمونية الأدوية Committee on Safety of Medicines، ويتطلب تبديلاً في التشريع (سن القوانين) الثانوي. إن غاية إعادة التصنيف هي السماح بإتاحة أسهل للجمهور العمومي للأدوية الفعالة والمأمونة.

المنافسة Discussion

ربما ندهش من وجوب الإشراف (المراقبة) بعد الترخيص/التسويق والتيقظ الدوائي Pharmacovigilance. ويبدو أن الحس العام يُعطي وجوب تعريف مأمونية الدواء ونجاعته تماماً قبل منحه الترخيص التسويقي. تُعدّ التحارب قبل الترخيص مع الإشراف الوثيق محدّدة على نحو شائع لمئات من المرضى وهذا لا يمكن تجنبه، لسبب رئيسي هو أن هذا الإشراف الوثيق غير قابل للتطبيق على نطاق واسع ولزمن طويل جداً.

ترداد ضرورة دراسات ما بعد الترخيص لإكمال التقييم الواضح للأدوية بالنسبة لشروط الاستعمال الاعتيادي على نطاق واسع، تُعد هذه البرامج مُفضّلة بغية توسيع إطالة التحارب العلاجية الرسمية.

ويمكن الإحساس أيضاً بمطالبة المطوّرين على برهان أن الدواء الجديد ليس فعالاً فحسب ولكنه يُحتاج فعلياً في الطب قبل أن يرخص. ولكن الدواء الجديد يجد مكانه فقط بعد عدة سنوات، وسنوات عديدة غالباً، ومن غير العملي ببساطة تأجيل الترخيص على الأرضية، التمويلية. يستحسن أن لا يكون الأمر هكذا، لكنه كذلك. إن "عبارة يحتاج need" غير عملية عموماً في الترخيص إذا كان على مطوّر الدواء أن يبقوا في هذه المهنة. لأنّ دراسات المعالجة المقارنة comparative للدواء الجديد مع الأدوية الموجودة لا تُطلب لأجل الترخيص في الدول التي تملك صناعة صيدلانية مستندة إلى البحوث. على كل حال، تُعد "عبارة يحتاج need" ملائمة في الدول الفقيرة اقتصادياً (انظر برنامج الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية World Health Organization Essential Drug Programme؛ ولا شك أن مثل هذه الدول

¹⁰ وهذا يُستبعد، في دول كثيرة، الإمداد بأدوية مثل الهيروين heroin أو الكوكايين cocaine من أجل المحافظة على مراقبة مدمني الدواء. ويسمح بمثل هذا الإمداد في المملكة المتحدة إلى الأطباء.

الأدوية غير المرخصة والترخيص المسرع

Unlicensed medicines and accelerated licensing

تقوم الأجهزة التنظيمية بوضع شروط الإمداد بالدواء غير المرخص، ومثال ذلك الدواء الذي لم يستكمل برنامجه الكامل من التجارب السريرية، من أجل المرضى الذين لا يوجد لهم البديل بين الأدوية المرخصة من وجهة نظر (حكم) أطبائهم. وما ينطبق على الطبيب ينطبق على المصنع الذي قد يمدد الدواء إلى ذلك الطبيب الخاص وعلى مسؤولية الطبيب الخاصة. تستعمل مصطلحات متنوعة، مثلاً الإمداد وفق أسس "المريض المسَمَّى patient-named" (المملكة المتحدة UK)؛ الاستعمال "الرحيم compassionate" للدواء (للولايات المتحدة USA). يعدّ استغلال هذا المنفذ أو المهرب المحسوس غير قانوني في قوانين الإمداد لتنفيذ البحث. وأمّا الحفاظ الدقيق للسجل في مثل هذا الاستعمال فيعدّ أساسياً وضرورياً.

ولكن ربما نجد احتياجات باعثة على اليأس تكتنف الأعداد الضخمة من المرضى، ومثال ذلك، الإيدز AIDS، وقد تستجيب السلطات التنظيمية بترخيص الدواء قبل إكمال المجال الاعتيادي من الدراسات (كما يوضح وجوب فهم المرضى لاحتمالات الاختطارات risks التي يتعرضون لها). ولسوء الحظ، لا تشجع مثل هذه الممارسة المقصودة جيداً المرضى في دخول التجارب الرسمية وقد توجّل فعلياً وعلى المدى البعيد تعريف المعالجات المتقدمة للحياة lifesaving.

اتخاذ القرار Decision taking

يجب التذكير دائماً أنه على الرغم من وجود احتمالات الخطر في تناول الأدوية توجد أيضاً اختطارات في عدم أخذ الأدوية. كما توجد اختطارات في عدم تطوير (إنشاء) أدوية جديدة.

لا تزال مسؤولية حماية الصحة العمومية تسمح بالإتاحة في الوقت المناسب للأدوية الجديدة، من جهة وتعدّ من جهة ثانية مسؤولية مشتركة لمنظمي الدواء ومطوريه. إنها مسؤولية معقدة مع زيادة الوعي بالمخاطر والمنافع (الحقيقية، أو المحسوسة)، للأدوية لدى السكان عموماً.

يجري تسجيل بعض الأدوية الجديدة مع توقع مرتفع للفعالية إنما مع معلومات قليلة جداً عن المأسونية؛ قد تستغرق

الأحداث الضائرة النادرة وغير المتكهنه سنوات حتى تظهر القناعات الكافية بأن الإقدام مقبول.

وباتخاذ القرارات حول تنظيم الدواء فقد جرت الإشارة عن وجود عدم التأكيد في ثلاث باحات¹¹ وهي:

- الحقائق.

- تفاعل الجمهور مع الحقائق.

- العقابيل المستقبلية للقرارات.

يتأثر المنظمون ليس لتجنب الاختطار فحسب ولكن لتجنب الندم فيما بعد (تجنب الندم regret avoidance) ولهذا الأمر أثراً عميقاً سواء أكان متخذ القرار واعياً به أم لا؛ إنه يعزّز التنظيم الدفاعي.

كثيراً ما يتبين لنا بأنه يصعب كثيراً التحري والتقدير الكمي للأمر الجيد الذي لا يتم القيام به، بالمقارنة مع صعوبة التحري والتقدير الكمي للضرر الذي يحدث. وعلى الرغم من أن تيسير العمل الجيد يعد جزءاً من مهنة صاحب القرار، فإن تجنّب الضرر harm يبدو أنه الجزء الأكبر. إن محاولات لوم المنظمين لفشلهم في عمل الجيد بسبب الماطلة التنظيمية. و"التلكؤ الدوائي"¹² Drug lag، لا تحرّض مشاعر الرعب horror نفسها عند المنظمين ولجأهم الناصحة التي تحفر باستباق وجود الدواء الذي وافقوا عليه، الذي أحدث إصابة خطيرة أو ربما أحدثها وأن الضحايا على وشك الظهور على التلفزيون¹³. ويمكن كثيراً إنقاص مرارة الناس المصابين بسبب الأدوية، سواء بوجود خطأ أو عدم وجوده بتأسيس ترتيبات بسيطة غير عدائية للتعويض.

إن هذا ليس للسخرية من المنظمين ونصائحهم. فهم يعملون أفضل ما لديهم، وعادة ما يتخذون القرارات الجيدة والحساسة التي لا تتلقى تقديم التهاني.

¹¹ Lord Ashby 1976 Proceeding of the Royal Society of Medicine 69: 721

¹² ومع ذلك، استجابة السلطات التنظيمية في توفير التسهيل لأدوية "مجازة سريعاً" "قد تكون الحاجة السريرية لها ملحة، مثلاً، الإيدز AIDS".

¹³ إن آخر ما يعنى قوله منظم الدواء هو، "استيقظت صباح أحد الأيام فوجدت نفسي مشهوراً": اللورد بيرون (1788 - 1824) عند نشر قصيدته، Childe Harold's Pilgrimage.

- England Journal of Medicine 345: 810-816
- Collier J 1999 Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48: 5-8
- Conroy S et al 2000 Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *British Medical Journal* 320: 79-82
- DiMasi J A, Seibring M A, Lasagna L 1994 New drug development in the United States from 1963 to 1992. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 55: 609-622
- Gale E A M, Clark A 2000 A drug on the market? *Lancet* 355: 61-63
- Medicines Control Agency 1994 Guidelines for company-sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM Guidelines). *British Journal of Clinical Pharmacology* 38: 95
- Reichert J M 2000 New biopharmaceuticals in the USA: trends in development and marketing approvals 1995-1999. *Trends in Biotechnology* 18: 364-369
- Richard B W et al 1987 Drug regulation in the United States and the United Kingdom: the Depo-Provera story. *Annals of Internal Medicine* 106: 886-891; (An analysis of how drug regulators in the USA and the UK came to opposite conclusions on the same data.)
- ON THALIDOMIDE
- Chamberlain G 1989 The obstetric problems of the [now adult] thalidomide children. *British Medical Journal* 298: 6
- Dally A 1998 Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 351: 1197-1199
- Editorial 1981 Thalidomide: 20 years on. *Lancet* 2: 510
- Mellin G W et al 1962 The saga of thalidomide. *New England Journal of Medicine* 267: 1184-1192, 1238-1244

الأدوية المزورة (المزيفة) Counterfeit drugs

تشكل أدوية الاحتيال ما يقارب 6% من المبيعات الصيدلانية في العالم. وهي تمثل مشكلة صحية واقتصادية خطيرة في الدول ذات السلطات التنظيمية الضعيفة والتي تفتقد إلى المال في تنظيم سياسة جودة الدواء. وقد تشمل الأدوية المزورة (المزيفة) 20 - 50% من المنتجات المتوافرة. فقد تنورط التجارة بتوسيم مزيف لمنتجات صناعية قانونية، بغيرض أن تلعب دوراً ضد بعضها بعضاً في السوق الوطني؛ أيضاً قد تكتنف تصنيع منخفض الجودة للمكونات الصحيحة؛ بينما تتضمن المكونات الخطأ إضافة مكونات (مثل الكورتيكوستيرويدات corticosteroids المضافة للدواء العشبي herbal لأجل التهاب المفاصل arthritis)؛ كما تكتنف التجارة مكوناً غير فعال؛ رزماً أو مضمومات مزيفة. قد تكتنف المسيرة من المادة الخام إلى الظهور على رف الصيدلية ما يقارب أربع دول، مع المراحل النهائية (الاستيراد importer، والمبيع الكامل) البريئة تماماً، ولذا فإن العملية قد تصبح مبهمة.

تملك الدول المتطورة إجراءات التفتيش والتنفيذ لكشف واتخاذ الفعل الملائم تجاه الأنشطة غير القانونية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Baber N 1994 International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals. *British Journal of Clinical Pharmacology* 37: 401-404
- Brass E P 2001 Changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability. *New*

الملحق: حكاية للتذكر - كارثة الثاليدوميد A tale to remember – the thalidomide disaster

جداً من أن يجدر التنويه إليه مبدئياً¹⁴.

اقترح في تشرين الثاني 1961 November على نحو عام دواء غير مسمى unnamed كان السبب في الفاشية outbreak، من قبل الطبيب نفسه في اجتماع طب الأطفال paediatric، عقب تقرير عن 34 حالة من تَفَقُّم الأطراف phocomelia. وفي تلك الليلة ذهب أحد الأطباء إليه وقال، "هل تخبرني على نحو موثوق، بأن الدواء هو الكونترجان Contergan؟ إنني أسأل لأن لدينا مثل هذا الطفل ولقد تناولت زوجته الكونترجان contergan. وأعقب ذلك عدة رسائل، تسأل السؤال نفسه، وسرعان ما بات معروفاً على نطاق واسع بأن الدواء المُرَكَّن sedative الثاليدومايد thalidomide (كونترجان contergan)، ديستافال Distaval، كافادون Kavadon، تاليمول Talimol، سموفينون Softenon) هو السبب المحتمل. وسحب من سوق ألمانيا الغربية في تشرين الثاني November ومن السوق البريطاني في كانون الأول December عام 1961. وقد جاءت تقارير في ذلك الوقت أيضاً من دول أخرى. ولقد أظهرت دراسة الحالة ذات الشاهد case-control study أنه من بين 46 حالة تفقم الأطراف phocomelia كانت 41 من الأمهات قد تناولت الثاليدومايد thalidomide وأنه من بين 300 أم لديهن أطفال طبيعيين، لم تكن أي منهن قد تناولت الثاليدومايد thalidomide ما بين الأسبوع الرابع والتاسع من الحمل.

أجريت دراسات المشاهدات الأترابية observational cohort studies الاستباقية، سريعاً في عيادات قبل الولادة antenatal حيث وُجد نساء يُنتظَر ولادتهن؛ على الرغم من أن القليل منهن وُفِرَ البَيِّنَة في تجريم الثاليدومايد thalidomide.

¹⁴ وهذا يوضح مشكلة البحث الاستعادي retrospective، مثلاً، دراسات الحالة ذات الشاهد case-control studies ولا يُعَوَّل على الاستعلامات والأسئلة من المرضى.

وَقَر الثاليدوميد درساً فظيماً للعالم في ما يتعلق بتطوير الدواء وإنشائه، واختباره، وتسميته، ووصفه واستعماله. ويستحق أن نتذكره.

حدثت فاشية (تفشّي) تَفَقُّم الأطراف Phocomelia في عام 1960 - 1961 في ألمانيا الغربية. ويعني تَفَقُّم الأطراف Phocomelia "أطراف الفَقْمة seal extremities"؛ إنها تشوّه خَلَقِي congenital deformity تُعَاب في العظام الطويلة للأطراف limbs وتبرُز الأيدي والأقدام الطبيعية أو الرديئة (ناقصة التطوّر) rudimentary بشدة، على الجذع أو تقريباً على الجذع truk، تشبه أيدي (زعانف) flippers الفَقْمة seal؛ وقد تحدث شذوذات abnormalities أخرى. ويُعدّ تفقم الأطراف Phocomelia نادراً إلى أبعد حد في الأحوال الاعتيادية.

لم يكن لدى معظم عيادات clinics ألمانيا الغربية حالات من هذا القليل خلال السنوات العشر حتى عام 1959. وفي عام 1959 شوهدت 17 حالة في 10 عيادات، وصارت 126 حالة في العام 1960 و477 عام 1961. وبَدَت الفاشية outbreak الأوروبية مقصورة على [غرب] ألمانيا (على الرغم من الحدوث المشابه ولكن الأقلّ الذي لوحظ في الوقت نفسه في أستراليا)؛ وهكذا، مع الزيادة الثابتة، لم يظهر أن العدوى الفيروسية، مثل الحصبة الألمانية (الحمراء) rubella هي السبب. وقد أتم النشاط الشعاعي Radioactive وكذلك تعرّض الأمّ للأشعة X-، والهرمونات، والأغذية، والحفاظ الغذائية food preservatives ومانعات الحمل contraceptives. ولقد وجدَ أحد الأطباء، في استقصاء مرضاه على نحو استعادي retrospectively مع الاستبيان، أن 20% بَلَّغُوا عن تناولهم دواءً مسجَّلاً ومرخصاً، هو الكونترجان Contergan، في بداية الحمل. وسأل المرضى مرة ثانية فأقَرَّت 50% من المريضات بتناولهن هذا الدواء؛ والعديد قَلْنَ إنهن كنَّ يعتقدن أن هذا الدواء بريء على نحو واضح

peripheral neuritis. وإن التأثير الأخير كان السبب المبدئي لتأجيل الموافقة على تسويقه في الولايات المتحدة USA، باسم كيفادون kevadon، عبر إدارة الأغذية والأدوية FDA في الولايات المتحدة US. وبقيت الموافقة غير معطاة عندما اكتشفت التأثيرات الجنينية ولذا منع من التوزيع العام. ومع ذلك، حصلت ولادة "أطفال الثاليدومايد" في الولايات المتحدة USA عقب التجارب السريرية غير المميزة قبل التسويق indiscriminate.

يملك الثاليدومايد أفعالاً مضادة للالتهاب وكابنة للمناعة immunosuppressant واحتفظ باستعمال تخصصي محدود، على سبيل المثال، للحذام الورمي¹⁶ lepromatous leprosy، والتقرح الفموي oral ulceration في الإيدز AIDS (بعض الحالات).

وُفرت كارثة الثاليدومايد thalidomide الدافع لتشكيل السلطات التنظيمية الوطنية للدواء في جميع أنحاء العالم.

فالأسوأ كان قد حدث، وكان الدواء الجديد المتبدّل (الذي لا يتوافق اسمه مع تركيبه) سبب الكارثة الأكثر ترويعاً في تاريخ قصير من المعالجة الدوائية العلمية الحديثة. توفي العديد من أطفال الثاليدومايد thalidomide، ولكن يعيش أغلبهم مع أطراف، وعيون، وآذان وقلوب مشوهة، ومع سبيل هضمي وسبيل بولي مشوهين أيضاً¹⁵.

ولقد قدّرت وزارة الصحة في ألمانيا الغربية أن الثاليدومايد thalidomide قد أحدث حوالي 10000 ولادة مشوهة من الرضع babies، نجما منهم 5000 وبحاجة 1600 من هؤلاء أطرافاً صناعية فعلياً. وفي بريطانيا كانت الولادات المحتملة على الأقل 600 من الولادات لأطفال مشوهين malformed نجما منهم 400 طفل. ويقدر العدد الإجمالي للباقيين على قيد الحياة في العالم حوالي 10000 من المشوهين.

كان الثاليدومايد thalidomide قد سوّق في ألمانيا الغربية عام 1956، وفي بريطانيا عام 1958، وفي دول أخرى كمركن (مهدئ) sedative ومنوم hypnotic وقد تمت التوصية به للاستعمال للنساء الحوامل من دون اختباره على الحيوانات الحوامل. وعندما جرى اختباره عملياً كان من الصعب بدايةً تخريض التشوه الجنيني fetal deformity (حتى جرى استعماله في الأرانب النيوزيلندية البيضاء).

لقد تم ترويج الثاليدومايد thalidomide على نحو بارع ووُصف على نحو ساذج وتناوله العموم - كما بيع بدون وصفة - وحقّق شعبية ضخمة "لقد صارَ حاضنة الطفل baby sitter" في ألمانيا الغربية. كان منوماً hypnotic روتينياً في المستشفيات، وكان يوصى به لمساعدة الأطفال في تكييف أنفسهم مع جوّ مصحّ الناقهين convalescent home وقد بيع ممزوجاً مع أدوية أخرى للتفريغ الأعراض symptomatic relief، والسعال cough والحمى fever. وتبيّن في عام 1961 أن الاستعمال المطوّل للثاليدومايد قد سبب قصور الدرقية hypothyroidism والتهاب الأعصاب المحيطي

¹⁶ تم التبليغ عن حالات التشوه الخلقي congenital malformations بالإضافة عام 1994 بسبب شاهد متهدّل lax control حول استعمال الثاليدومايد 196:344 and 433 (Lancet 343). ويتاح الثاليدومايد في المملكة المتحدة UK وفق أسس "المريض - المسمى named-patient"، مع كراسة (ورقة) معلومات المريض patient information leaflet المفصّلة ومع علامة مراقبة المريض signed patient consent.

¹⁵ من أجل صور شذوذات (تشوهات) الثاليدومايد أنظر: British Medical Journal 1962: 646-647 وأنظر أيضاً: Journal of the American Medical Association 1962, 180: 1106-1114.

تصنيف الأدوية وتسميتها Classification and naming of the drugs

الملخص

ثمة متطلبان أساسيان في أي علم للتصنيف والتسمية:
 • التصنيف: لا يمكن تصنيف الأدوية وتسميتها وفقاً لمنهج رشيد مفرد بسبب اختلاف متطلبات الصيادلة chemists، واختصاصيى الفارماكولوجيا pharmacologists، والأطباء.
 • التسمية Nomenclature: لا يُعدّ تقديم كل دواء تحت اسم مفرد عملياً دائماً لأن المستحضرات التي توجد فيها الأدوية كأدوية medicines قابلة للوصف قد تتفاوت كثيراً وغالباً ما تكون الاعتبارات التجارية أعظم بكثير.
 ينبغي استعمال الأسماء الجينية generic (غير مسجلة الملكية nonproprietary) قدر الإمكان عند الوصف prescribing ما لم نجد فروقاً صيدلانية في التوافر البيولوجي bioavailability ذات أهمية طاغية.

- قنات الأيونات ion channels، الجزيئات الحاملة carrier molecules، enzyme inhibitors،
- طرّز أو مقر الفعل Mode or site of action.
- - التأثير الجزيئي molecular interaction، ومثال ذلك، غلوكوزيد glucoside، قلوانيي alkaloid، ستيرويد.
- - المقر الخلوي cellular site، ومثال ذلك، مدر البول العروى loop diuretic، مثبط قَبْطُ الكاتيكول أمين catecholamine uptake inhibitor (imipramine).
- - البنية الجزيئية Molecular structure، ومثال ذلك، غليكوزيد glycoside، قلوانيي alkaloid، ستيرويد¹.

التسمية (الأسماء names) Nomenclature

قد يمتلك أي دواء أسماء في جميع التصنيفات الثلاثة التالية:

1. الاسم الكيميائي الكامل.
2. الاسم غير مسجل الملكية (الرسمي official)، المُصدّق approved، الجَنَيس generic) المستخدم في دساتير الأدوية pharmacopoeias والذي اختارته هيئات رسمية؛ تختار منظمة الصحة العالمية (WHO) أسماء دولية غير مسجلة الملكية موصى بها recommended International Nonproprietary Names (rINN).

¹ يُلبّس نظام التصنيف ATC الذي نشأ في الدول الشمالية (الاسكندنافية) والمستخدم على نطاق واسع في أوروبا، معظم متطلبات التصنيف. وتصنف الأدوية وفقاً لمَيزاتها التشريحية Anatomical، والعلاجية والكيميائية في خمسة مستويات من النوعية، ويُعدّ الخامس منها لمادة كيميائية مفردة.

التصنيف Classification

يتبنّ من طريقة تأصيل هذا الكتاب غياب المنهج المتجانس في تصنيف الأدوية بما يتناسب مع غرض كلّ مُستعمل لهذه الأدوية. ويشيع تصنيف الأدوية وفقاً للملاءمة من مناقشها، أي السريريون clinicians أو اختصاصيو الفارماكولوجيا phar-macologists أو الصيادلة الكيميائيين medicinal chemists. يمكن تصنيف الأدوية بحسب:

- أجهزة الجسم Body system، ومثال ذلك الجهاز الهضمي alimentary، الجهاز القلبي الوعائي cardiovascular.
- الاستعمال العلاجي Therapeutic use، ومثال ذلك، محصرات المستقبلات receptor blockers، مثبطات الإنزيمات

(الجنيس² generic، المُصدَّق approved) من قِبَل وكالة رسمية (دستور الأدوية pharmacopoeia)، ومثال ذلك، منظمة الصحة العالمية WHO.

تبقى ثلاثة مبادئ عُلِّيا غير متنافسة من حيث الأهمية: الحاجة للتمييز في الصوت sound والتهجئة spelling، ولا سيما عندما تجري كتابة الاسم بخط اليد؛ والحاجة للتحرر من التخليط (الالتباس) confusion مع وجود كلٍّ من الأسماء غير المسجلة الملكية والأسماء المسجلة الملكية، ومرغوبة الإشارة إلى أشكال العلاقة بين المواد³ المتشابهة.

تُعدّ جميع الأسماء الجنيسة، ديازيبام diazepam، نيتروزيبام nitrozapam، فلورازيبام flurazepam من مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines. وأسمائها المسجلة الملكية هي فاليوم Valium، موغادون Mogadon ودلمان Dalmane على الترتيب. وإن الأسماء المنتهية بـ أولول lolol - هي محصرات المستقبل الأدرينية adrenoceptor blockers؛ والمنتهية بـ بريل pril - هي مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجوتنسين ACE - inhibitors؛ والمنتهية بـ فلوكساسين floxacilin - هي مضادات ميكروبات كينولونية quinolone antimicro-bials.

قد تصنع أي شركة صيدلانية دواءً ذا استخدام مُتَجَرّ جيداً ولا يظل طويلاً تحت تقييد براءة الاختراع، من حيث الاتساق مع معايير الجودة الصيدلانية الرسمية، وقد يُطلَب من السلطة المنظمة من أجل ترخيصه في السوق. إن مهمة هذه السلطة التأكد من أن المستحضرات الدوائية الجنيسة generic أو المتعددة المصدر multisource قابلة للتبادل، أي تُعدّ متكافئة صيدلانياً وبيولوجياً، بحيث تُستمدُّ التركيبة formulation من أحد المصادر وتُعطي التراكيز الدموية نفسها وتملك النجاعة

² يُقيل الاسم الجنيس generic الآن على نطاق واسع لكونه مرادفاً للاسم غير المسجل الملكية nonproprietary. وينبغي أن يشير "الجنيس generic" (من اللاتينية L. جنس genus، عرق race، صنف class من الأشياء objects) حصراً إلى مجموعة أو صنف دوائي، ومثال ذلك، مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines، ولكن مع الاستعمال الشائع يُؤخَذ الكلمة الآن لتعني الاسم غير المسجل الملكية لأفراد المجموعة، ومثال ذلك، ديازيبام diazepam...

³ R B Trigg 1998 Chemical Nomenclature. Kluwer Academic .Dorerechat, pp 208-234

ولقد بدأ تنسيق harmonisation الأسماء والتوافق عليها منذ 50 عاماً خَلَّت، وقد استخدِمت معظم الدول أسلوب rINNs لسنوات، ما عدا الولايات المتحدة USA، ومع ذلك فإن معظم الأسماء الدولية في الولايات المتحدة USA هي نفسها مثل نظائرها في أسلوب rINN. أما في المملكة المتحدة UK، فيجري الآن تعديل نظام الاسم البريطاني المُصدَّق British Approved Name (BAN) system بالتدريج بحيث يجري التكيف مع الاسم في أسلوب rINN؛ يكتنف هذا في العديد من الحالات تغيير الاسم المبذل فقط. وفي حالات قليلة، ثمة سبب لمراعاة هذا التبدل في الاسم الذي قد يؤدي إلى التخليط confusion ويُكوّن اختطاراً على الصحة العمومية، ومثال ذلك، فإن الأدرينالين adrenalin وهو الاسم في أسلوب BAN، وأما اسمه في أسلوب rINN فهو إبينيفرين epinephrine. وفي مثل هذه الحالات، يجب أن يظهر الاسم وفق كلٍّ من أسلوب rINN وBAN معاً في نشرة المصنّع. ونستعمل عموماً الـ rINN في هذا الكتاب ونهدف إلى تصغير بعض الفروق التي لا يمكن تجنبها بوجود الأسماء المسجلة الملكية، والأسماء البديلة في النص وفي الفهرس index.

3. الاسم المسجل الملكية (التجاري brand) وهو الملكية التجارية للشركة أو الشركات الصيدلانية.

مثال عن دواء له ثلاثة أسماء
1. 10, 1 I-dihydro-5H-dibenz [b,f]-azepin-5-yl) - 3 propyldimethylamine
2. إمبيرامين imipramine.
3. توفرانيل Tofranil (المملكة المتحدة UK)، Prodepress، Deprinol، ... (دول متنوعة).

يجري تمييز الأسماء غير مسجلة الملكية proprietary في هذا الكتاب من خلال بدايتها بحرف كبير [في النص الإنجليزي].
يصف الاسم الكيميائي الكامل The full chemical name المركب للصيدالة chemists. ومن الواضح أنه غير مناسب لوصف الدواء.

يعطى الاسم غير مسجل الملكية nonproprietary

efficacy العلاجية نفسها كما هي من المصدر الآخر. (ولا تجرى المطالبة بمحاولات علاجية رسمية إضافية من أجل هذه الأدوية المنحزة جيداً). وقد يجري تركيب وصفة مستحضر دوائي جنيس لأي منتج مرخص رسمياً بحيث تكون الصيدلية الصارفة للدواء قد اختارته للمبيع (بالمعايير الاقتصادية، راجع "استبدال الجنيس" لاحقاً⁴).

يعد الاسم المسجل الملكية **proprietary** علامة تجارية مطبقة لمستحضر (أو مستحضرات) خاص مادة خاصة بواسطة مُصنِّع خاص. وتمنحُ الصناعة عن مالك العلامة التجارية أو عن التراخيص الأخرى للمالك. ويجري تصميم العلامة التجارية لتكبير الفرق بين أسماء الأدوية المتشابهة المسوّقة من خلال المُزاحمات لأسباب تجارية واضحة. وإضافة التخليط (الالتباس) confusion، تعطي بعض الشركات لمنتجاتها المسجلة الملكية **proprietary** أسماء منتجاتها الجنيسة generic كمحاولة لالتقاط سوق وصف الأدوية بكل من الأسماء المسجلة الملكية **proprietary** وبالأسماء الجنيسة generic، وتُعدّ بعض المنتجات الجنيسة generic منخفضة السعر في السوق عن الأسماء مسجلة الملكية ولاسيما لهذه الشركات. وعندما تجري كتابة الوصفة من أجل منتج مسجل الملكية **proprietary**، فيجب على الصيدلة الخاضعين لقانون المملكة المتحدة UK صرف ذلك المنتج فقط. ولكن يمكنهم استبداله بمنتج جنيس generic مُصدّق (استبدال جنيس *generic substitution*) بالاتفاق مع الطبيب الواصف. وما لا يُسمح به، هو الاستبدال بينية جزئية مختلفة مُصنّفة بكونها مكافئة فارماكولوجياً وعلاجياً (استبدال علاجي *therapeutic substitution*).

الأسماء غير مسجلة الملكية

NONPROPRIETARY NAMES

إن الأسباب المبدئية لتأييد الاستعمال الاعتيادي للأسماء

⁴ تتوفر الدلائل الإرشادية لوكالة الأدوية والأغذية الأمريكية ووكالة تقييم الأدوية الأوروبية EU Medicines Evaluation Agency and USA Food and Drug Agency بحيث تغطي الحدود الحرائكية الدوائية الواجب تليينها.

غير مسجلة الملكية (الجنيسة generic) في الوصف هي:

الوضوح **Clarity**: يعطي الاسم الجنيس معلومات عن صنف الدواء، ومثال ذلك، يجري الربط بين نورترىبتيلين nortriptyline والأميتريبتيلين amitriptyline ببساطة، ولكن ليس بين اسميهما المسجلين الملكية Allegron وLentizol. فلا يُعدّ إهاماً بالنسبة للوصافين، عندما يفشل أحد الأدوية، بإضافته أو استبداله بدواء آخر من المجموعة نفسها (أو حتى الدواء نفسه) وعلى نحو غير معتمد معتقدين أن الأسماء مسجلة الملكية المختلفة يجب أن تعني أصنافاً مختلفة من الأدوية. تؤكد مثل هذه الحداثات الحكمة من الوصف على نحو جنيس، وبذلك تظهر تشابهات المجموعة الدوائية على نحو عاجل، ولكنها تعطي مزيداً من التوكيد على المتطلب بأن تكون الأسماء التجارية **brand names** مُميّزة الواحد عن الآخر قدر الإمكان. فلا يمكن، وينبغي أن لا يجري إظهار أشكال العلاقة بواسطة الأسماء التجارية.

الاقتصاد **Economy**: عادة ما تكون الأدوية المباعة تحت الأسماء غير مسجلة الملكية، أرخص من تلك المباعة تحت أسماء مسجلة الملكية، وليس دائماً.

الملاءمة **Convenience**: يمكن للصيدلة أن يُعدّوا (يُزوّدوا) بكل ما هو موجود من مخزونهم⁵ stock في حين أنه عندما يُستعمل الاسم المسجل الملكية يُجبرون على الإمداد بذلك المستحضر **preparation** بمفرده. وقد يكون عليهم بيع المستحضر المسمّى رغم امتلاكهم المكافئ **equivalent** له في المخزن. وكثيراً ما تُعطى الأمزجة mixtures من الأدوية أسماء غير مسجلة الملكية، تمتلك البادئة **co-** الإشارة إلى أكثر من مُكوّن فعّال، مثال، **co-amoxiclav** من أجل الأوغماتين **Augmentin**، ولكن ذلك لا يجري مع العديد من الأمزجة mixtures لأنها توجد من أجل الزمة التجارية أكثر من الحاجة

⁵ يمكن أن يؤدي هذا إلى الإمداد بتركيبة (مستحضر) **formulation** ذات مظهر مختلف عن المستحضر المستخدم سابقاً. ويجد المرضى ذلك مُربكاً على نحو طبيعي.

العلاجية⁶. ولا يمكن أن نتوقع من الوصاف كتابة المكونات ingredients، لذلك تُستعمل الأسماء المسجلة الملكية في حالات كثيرة، حيث لا يوجد البديل.

سيكون المسافرون الدوليون المصابون بعِلل مزمنة ممتنون للأسماء الدولية غير المسجلة الملكية (المذكورة سابقاً)، إذ إن الأسماء المسجلة الملكية عادة ما تختلف من دولة لدولة. وتعدّ الأسباب لغوية وتجارية (انظر لاحقاً).

الأسماء المسجلة الملكية PROPRIETARY NAMES

يُعدّ اتساق المنتج السبب المبدئي غير التجاري من أجل التأكيد على استعمال الأسماء المسجلة الملكية في الوصف، حيث يجري إنقاص مُشكلات الجودة، ولاسيما التوافر البيولوجي bioavailability. ويُعتقد بالمبالغة عادة في جوهر هذا الجدل.

من المعقول استعمال الأسماء المسجلة الملكية عندما يكون تقدير الجرعة dosage، وبالنتيجة التوافر البيولوجي الصيدلاني، حرجاً بحيث تمتلك التفاوتات والتباينات الصغيرة في مقدار الدواء المتوافر للامتصاص، تأثيرات كبيرة على المريض، ومثال ذلك، الأدوية ذات النسبة العلاجية المنخفضة، الديجوكسين digoxin، المعالجة بإعاضة الهرمون hormone replacement therapy، الستيرويدات قشر الكظرية adrenocortical steroids (الفموية)، مضادات الصرع antiepileptics، مضادات اللانظم القلبي cardiac antiarrhythmics، الوافارين warfarin. وأيضاً، مع إدخال المستحضرات المعقدة، مثال، الإطلاق المديد sustained-release، فإنه لمن الهام والواضح استعرافها تحديداً، وإن استعمال الأسماء مسجلة الملكية له دور أيضاً.

تعتنسي الصناعة الصيدلانية بحرية الأسماء المسجلة الملكية في السوق وبالإعلان، أو كما يدعى مؤخراً "[لَفَت] نظر المهنة الطبية على نحو فاعل"، كثنائي الأساسيات في "عملية

الابتكار في البيئة التنافسية النشيطة⁷.

تنفق الصناعة في الوضع الراهن مقداراً ضخماً من المال لتعزيز أسمائها العديدة للصف الواحد نفسه، والمجتمع نفسه، وكذلك الأمر كما هو ممثّل في المملكة المتحدة UK عبر قسم الصحة، فإنه ينفق مقادير قليلة من المال مُحاولاً إقناع الأطباء في استخدام الأسماء غير مسجلة الملكية. وعادةً ما يكون الأطباء الذين يصفون الدواء لمرضاهم الاعتياديين، أهدافاً لكلاً من الجانبين.

تعدّ هذه الحالة من الشؤون التجارية مُخلّطة (ملتبسة) confusing للوصافين. وتكون الأسماء الجنيصة أطول على نحو مقصود من الأسماء التجارية لتصغير اختطار التخليط والالتباس confusion، ولكن استعمال بادئات prefixes وجذوع stems مقبولة للأسماء الجنيصة يعمل جيداً، ويكون سطحي طول الاسم أربع مقاطع، بحيث تكون قابلة للتذكر.

إنّ البحث عن أسماء مسجلة الملكية "مشكلة كبيرة" للشركات الصيدلانية، المتزايدة هي ومتحاثها من المستحضرات الجديدة. قد تصنع الشركة 30 مستحضراً جديداً (وليس كيانات كيميائية جديدة) وسطياً في العام، مما يعني تنبهاً آخراً هو الضرورة الملحة من أجل الأطباء لتشذيب العادة النزاعة إلى الشك في أذهانهم.

يجري عادة اختيار الأسماء التي "تبدو وتردّد على نحو مغرٍ طبيّاً". وتذهب الكلمات التي تنحو من التدقيق إلى المخزون الاحتياطي وتنتظر تكاثر الأدوية الجديدة^{8,9} الذي لا يرحم.

فوضّت إحدى الشركات (في الولايات المتحدة USA) الحاسوب لإنتاج معجم من 42000 كلمة هراء (تافهة) من

⁷ Annual Report, 1963 - 1964. Association of the British Pharmaceutical Industry

⁸ تشغل الشركات الصيدلانية على نحو متزايد في أنحاء العالم وتكون عرضة لإيجاد نفسها مُربكة من خلال جمعيات لفظية غير متوقعة. فعلى سبيل المثال، تُستحضر الأسماء المسوّقة (في بعض الدول) مثل Bumaflex، Snootie و Nokhel، Kriplex في أذهان جمعيات المتحدثين الإنكليزية الواطنة الأصلية ما قد يبطئ الأطباء والمرضى في استعمالها (ر Jack and Soppitt in Guide to Further Reading

New Yorker, 14 July 1956⁹

⁶ توجد هذه الممارسة كثيراً في المملكة المتحدة UK. وهي معروفة في أوروبا، وغير ممارسة على نطاق واسع في الولايات المتحدة USA.

من De-nol (bismut chelate) وبدلاً من Danol (danazol). يلاحظ أنه قلماً يجري تخليط والتباس الأسماء غير المسجلة الملكية مع أصناف أخرى من الأدوية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Aronson J K 2000 'Where name and image meet' — the argument for 'adrenaline'. *British Medical Journal* 320: 506–509
- Controversies in therapeutics 1988 The cases for and against prescribing genetic drugs. *British Medical Journal* 297: (Collier J Generic prescribing benefits patients) 1596 (Cruickshank J M Don't take innovative research-based pharmaceutical companies for granted) 1597
- Furberg C D, Herrington D M, Psaty B M 1999 Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 354: 1201–1204 (and correspondence *Lancet* 2000 355: 316–317)
- George C F 1996 Naming of drugs: pass the epinephrine please. *British Medical Journal* 312: 1315 (and correspondence *British Medical Journal* 1996 313: 688–689)
- Jack D B, Soppitt A J 1991 Give a drug a bad name. *British Medical Journal* 303: 1606
- Taussig H B 1963 The evils of camouflage as illustrated by thalidomide. *New England Journal of Medicine* 180: 92, Editorial, p. 108

حيث النظرة والتردد (الصدى) العلمي للاسم المسجل الملكية فقال أحد الموظفين (المقررين)،

لدى التفكير بالأسماء التي سأقت لنا الوقواق cuckoo حولنا... تكون الأسماء الملائمة كيميائياً متعذرة من أجل الغايات التجارية، وبالطبع... يكون الأطباء السوق الذي نُصوّب نحوه. يحمل الاسم التجاري الجيد وزناً كبيراً للأطباء... إنهم ميّالون أكثر لكتابة الوصفة بالدواء ذي الاسم القصير، والسهل التهجئة spell واللفظ (النطق) pronounce، ولكن يمتلك حلقة طبية انطباعية... ونعتقد بوجود كلمات تجارية جديدة كافية في هذا المعجم لجعلنا تنطلق سنوات... لا نعرف حتى الآن ما نسبة الأسماء غير القابلة للفظ... وما عدد الأسماء الغائبة، سواء في الإنكليزية أو في اللغات الأخرى، وما العدد المثير للاعتراض (غير المرغوب فيه) من الأسماء على خلفية الذائقة الجيدة: يُعد اسم "Godamycin" مثلاً لطيفاً.

يوفر كتيب الوصفات الوطني البريطاني British National Formulary للأطباء الممارسين (في المملكة المتحدة UK) قائمة معاصرة ومنظمة وشاملة للأدوية بأسمائها غير المسجلة الملكية (الجنيسة generic) وأسمائها مسجلة الملكية. ويكون مجال الأدوية الموصوفة من قبل أي طبيب فرادياً، ضيقاً بوضوح، وحالماً يُتخذ القرار "بالتفكير الجنيس generic: يكون الجهد المطلوب صغيراً بالتأكيد¹⁰. ونودّ إضافة ما هو جدير بالاهتمام.

الأسماء المخلّطة (الملتسبة) Confusing names إن الحاجة إلى كل من الفكرة الواضحة وعط اليد الواضح يظهران عبر أدوية من صنف مختلف كلياً يملك أسماء متشابهة. لقد حصلت أحداث خطيرة بسبب التخليط أو الالتباس confusion في الأسماء وصرف الدواء الخطأ، ومثال ذلك، Lasix (فوروسميد frusemide) بدلاً من Losec (أوميزازول omeprazole) (وفاة)؛ تم تفسير خاطئ للمختصر AXT (يقصد زيدوفودين zidovudine) في الصيدلة فصرف أزابيرين azathioprine [لا تستعمل الاختصارات abbreviation لأسماء الأدوية]؛ Daonil (غليبينكلاميد glibenclamide) بدلاً

¹⁰ Editorial 1977 *British Medical Journal* 4:980 and subsequent correspondence

من علم الأدوية إلى علم السموم

FROM PHARMACOLOGY TO TOXICOLOGY

General Pharmacology

علم الأدوية العام

الملخص (تابع)	الملخص
<ul style="list-style-type: none"> • تقدير جرعة الدواء Drug dosage: جداول التجريع Dosing schedules. • الفارماكولوجيا المزمنة Chronic pharmacology: عقابيل (نتائج) الإطعاء المطول للأدوية ومتلازمات انقطاع الدواء drug discontinuation syndromes. • الاختلاف الافرادي أو البيولوجي Individual or biological variation: التغير بسبب التأثيرات الموروثة inherited، والتأثيرات البيئية environmental وتأثيرات المضيف (الثوي) host. • التأثيرات الدوائية Drug interactions: خارج الجسم، وعند مقر الامتصاص، وأثناء التوزيع، وعلى المستقبلات مباشرة، وأثناء الاستقلاب، وأثناء الافراغ excretion. 	<p>كيف تعمل الأدوية وتأثير، كيف تدخل الجسم، وماذا يحدث لها داخل الجسم، وكيف تُزال من الجسم؛ تأثيرات الوراثة genetics، والعمر age، والمرض على فعل الدواء - تُعدّ هذه الموضوعات هامةً للوصاف prisciber، ومع أنها لا تكون عموماً من أولويات التفكير الواعي للوصاف، فإن فهمها يُحسّن اتخاذ القرار الرشيد.</p> <p>إنّ معرفة متطلبات النجاح والتوضيحات من أجل الفشل failure ومن أجل الأحداث الضائرة adverse events يُمكن الطبيب من تكبير المنافع benefits وتصغير اختطارات risks المعالجة الدوائية.</p> <p>الديناميكات الدوائية Pharmacodynamics</p> <ul style="list-style-type: none"> • مظاهر كيفية Qualitative aspects: المستقبلات Receptors، الإنزيمات Enzymes، الانتقائية Selectivity. • مظاهر كمية Quantitative aspects: استجابة الجرعة Dose response، الفاعلية Potency، النجاعة العلاجية Thera-peutic efficacy، التحمل Tolerance. <p>الحرائك الدوائية Pharmacokinetics</p> <ul style="list-style-type: none"> • المسار الزمني لتركيز الدواء: مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية Drug passage across cell membranes؛ رتبة التفاعل Order of reaction؛ العمر النصفى وتركيز حالة الثبات في البلازما Plasma half-life and steady-state concentration؛ الرصد العلاجي للدواء Therapeutic drug monitoring. • العمليات الإفرادية Individual processes: الامتصاص Absorption، التوزيع Distribution، الاستقلاب Metabo-lism، الإزالة (الاطراح) Elimination.

إن الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics هي ما تفعله الأدوية في الجسم؛ أما الحرائك الدوائية Pharmacokinetics فهي ما يفعله الجسم بالأدوية.

من البدهي أن تكون معرفة الديناميكا الدوائية ضرورية لاختيار المعالجة الدوائية. ولكن قد يفشل الدواء المختار جيداً في إنتاج المنفعة أو قد يكون وجود القليل جداً أو الكثير جداً منه عند مقرّ الفعل ولمدة زمنية قصيرة جداً أو طويلة جداً ساماً. وقد تفشل المعالجة لأسباب حرائكية دوائية وكذلك لأسباب متعلقة بالديناميكا الدوائية. وتتناول ممارسة المعالجة الدوائية أكثر من مجرد تذكّر قائمة اعتباطية من الأفعال أو دواعي الاستعمال (الاستطبابات) على نحو ظاهري. يتعدّد تبرير انعدام الأهلية التقنية في الطبيب المعاصر، إذ إن

الأهلية والجدارة التقنية والأسلوب الإنساني غير متنافرين.
كما يُعتقد في أحيان كثيرة.

الدِينَامِيكا الدَوَائِيَة Pharmacodynamics

لا يُعدّ فهم آليات فعل الدواء غرضاً لاختصاصي الأدوية الذين يسعون لتطوير أدوية جديدة ومحسنة، فحسب، بل يُعدّ أيضاً أساساً للاستخدام الذكي للأدوية.

مظاهر كَيْفِيَة Qualitative aspects

يفصل البدء بمراجعة ما تعمله الأدوية وكيف تعمله، أي، طبيعة فعل الدواء. يجري توسط وظائف الجسم من خلال نُظُم ضابطة مُكْتَنَفَة النواقل الكيميائية chemotransmitters أو الهرمونات الموضعية local hormones، والمُستَقْبَلات receptors، والإنزيمات، والجزيئات الحاملة carrier molecules وجزيئات كبروية (ضخمة) macromolecules متخصصة أخرى مثل الحمض الريبي النووي المنزوع الأوكسجين DNA. وتعمل معظم الأدوية الطبية بتعديل نُظُم الجسم الضابطة؛ وتقوم بذلك عموماً بارتباطها مع بعض المكونات المتخصصة للخلية على نحو انتقائي لتعديل وظيفتها ومن ثمّ لتعديل النظام الفيزيولوجي أو المرضي pathological الذي تسهم فيه هذه الخلية. وتكون مثل هذه الأدوية نوعية على نحو بنوي إذ يمكن للتعديلات الصغيرة في بنيتها أن تُعدل من تأثيرها بعمق.

الآليات MECHANISMS

تُظهر مراجعة آليات فعل الدواء أن الأدوية تعمل على غشاء الخلية من خلال:

- فعل على مُستَقْبَلات نوعية¹ sepecific receptors، ومثال ذلك، الناهضات agonists والضوادر (الناهضات) antagonists على المُستَقْبَلات الأدرينية adrenoceptors،

¹ يتواسط المُستَقْبَل receptor التأثير البيولوجي، ومثال ذلك، المُستَقْبَل الأدرينية adrenoceptor؛ أما المقَرُّ الرابط binding site، على ألبومين البلازما مثلاً فلا يتأثر.

- التداخل Interference مع المرور الانتقائي للأيونات عبر الأغشية، ومثال ذلك، مُحصرات دخول (أو قناة) الكالسيوم.

- تثبيط الإنزيمات والمضخات pumps المرتبطة بالغشاء membrane، مثال، تثبيط الأتياز المرتبطة بالغشاء memb-rane bound ATPase بواسطة الغليكوزيد القلبي cardiac glycoside؛ تحصر مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات tricyclic antidepressants المضخة pump التي يجري أخذ الأمينات amines بواسطتها على نحو فعال من ظاهر exterior الخلايا العصبية إلى الداخل interior.

وتعمل الأدوية على العمليات الاستقلابية metabolic processes ضمن الخلية عبر:

- تثبيط الإنزيم Enzyme inhibition، ومثال ذلك، تثبيط السيكلو أوكسجيناز cyclo-oxygenase بواسطة الأسبرين، وتثبيط الكولينيسيتراز cholinesterase بواسطة البيريدين ستيجمين pyridostigmine، والزانثين أكسيداز xanthine oxidase بواسطة ألوپورينول allopurinol.
- تثبيط عمليات النقل transport processes التي تحمل مواداً عبر الخلايا، إذ يمكن استعمال إحصار نقل الأنيون في خلية التيب الكلوي renal tubule بواسطة البرونيسيد probenecid لتأجيل إفراغ البنسولين، ولتحسين إطراح (إزالة) اليورات urate.

- التضمين في جزيئات أضخم incorporation into larger molecules، إذ، يجري تضمين 5-فلورو يوراسيل، وهو الدواء المضاد للسرطان، في الرنا المرسال messenger-RNA في مكان اليوراسيل uracil.

- في حالة العوامل المضادة للمكروب antimicrobial agents الناجحة، بتعديل العمليات الاستقلابية الفريدة للمكروبات microorganisms، إذ، يتداخل البنسلين مع تشكيل الجدار الخلوي الجرثومي، أو بواسطة إظهار فروق كمية ضخمة في التأثير على عملية شائعة عند البشر والمكروبات microbes، تثبيط تخليق حمض الفوليك بواسطة التريميثوبريم trimeth-

oprim مثلاً.

وتعمل الأدوية خارج الخلية بوساطة:

- التأثير الكيميائي المباشر، ومثال ذلك: العوامل الخالبة chelating agents، ومضادات الحموضة antacids.
- بالتناضح Osmosis، كما يحصل مع المُسهلات purgatives، ومثال ذلك سلفات المغنيزيوم، ومدرات البول diuretic، مثل، المانيتول mannitol، فهذه المركبات تكون فعالة لأنه لا يجري امتصاصها لا هي ولا الماء الذي تذوب فيه عبر الخلايا المُبطنة lining للمعى gut ولثبيبات الكليتين kidney tubules على التوالي.

المُسْتَقْبِلَات RECEPTORS

تُعَدُّ معظم المُسْتَقْبِلَات جزيئات كبروية (ضخمة) بروتينية. وعندما يرتبط الناهض agonist بالمستقبل، تنضج البروتينات لتعديل في الهيئة conformation مما يُحَرِّضُ تَبَدُّلات في النُظُم systems ضمن الخلية والتي تُسَبِّبُ بدورها الاستجابة للدواء. وتوجد أنماط مختلفة من الاستجابة المُستفَعلة effector-response. (1) تُعَدُّ المُسْتَقْبِلَات المرتبطة بالقناة channel-linked receptors الأسرع (خفيفة الحركة) أي المُسْتَقْبِلَات المقترنة coupled مباشرة مع قنوات الأيون الغشائية membrane ion channels؛ تعمل النواقل العصبية neurotransmitters على مثل هذه المُسْتَقْبِلَات في الغشاء بعد المشبكي postsynaptic للخلية العصبية أو العضلية وتعطي استجابة في خلال زمن يقدر بالملي ثانية. (2) يكتنف النمط الثاني من الاستجابة المُسْتَقْبِلَات المرتبطة مع غشاء الخلية والمقترنة coupled مع نُظُم مُسْتَفَعلة effector systems داخل خلوية بوساطة البروتين G-protein. تُفَعِّلُ الكاتيكولامينات catecholamines (المُرْسَالُ الأول the first messenger) المُسْتَقْبِلَات الأدرينية - البينتا β -adrenoceptors لزيادة فعالية مُحَلِّقة الأدينيلات adenylylate cyclase داخل الخلية من خلال نظام مقترن (مزدوج) مع البروتين G، فيزيد هذه الإنزيم المعدل لتشكيل أحادي فُسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP (المُرْسَالُ الثاني the second messenger)، وهو مُوضَّح

(مضمان) modulator لفعالية عدد من النظم الإنزيمية التي تجعل الخلية فعالة؛ تستغرق هذه العملية عدة ثوانٍ. (3) تُعَدُّ المُسْتَقْبِلَات المرتبطة بالكيناز kinaes-linked receptor (تُدعى كذلك لأنه يُجري تضمين كيناز البروتين protein kinase ضمن البنية) النمط الثالث من المُسْتَقْبِلَات المرتبطة بالغشاء، والذي يُكْتَنَفُ في تضيق نمو الخلية وتمايزها differentiation، وإطلاق release الوسائط الالتهابية inflammatory media-tors. (4) تعمل الهرمونات الستيرويدية والدرقية thyroid على المُسْتَقْبِلَات النووية التي تُنظِّمُ انتساخ الدنا DNA transcription، ثم تخلق البروتين، وتستغرق هذه العملية ساعات.

أظهرت دراسات ترابطية اللحين المُشع radioligand binding studies أن عدد المُسْتَقْبِلَات لا يظل ثابتاً، بل يتبدل وفقاً للأحوال. فعندما يجري تعريض النُسج للناهض agonist باستمرار، ينقص عدد المُسْتَقْبِلَات (التنظيم نزولاً down-regulation) وقد يُعَدُّ هذا سبباً لتسرع المقاومة tachyphylaxis (فقدان النجاعة بالجرعات المُعادة على نحو متكرر)، ومثال ذلك، عند الربو asthmatics الذين يستعملون موسعات قصبية bronchodilators ناهضة للمستقبلة الأدرينية، على نحو مفرط. بينما يؤدي التماس المطول مع الضادة antagonist إلى تشكيل مُسْتَقْبِلَات جديدة (التنظيم صعوداً up-regulation). ففي الواقع، إن إحدى التوضيحات لسوء الذبحة الصدرية angina pectoris وتدهورها أو اضطراب النظم البطيني القلبي cardiac ventricular arrhythmia لدى بعض المرضى عقب السحب المفاجئ abrupt withdrawal لمحصر المُسْتَقْبِلَات الأدرينية - البينتا β -adrenoceptor blocker هي: أن التراكيز الطبيعية للكاتيكولامينات catecholamines الجائلة تملك الآن (بعد السحب) الإتاحة على جمهرة زائدة من المُسْتَقْبِلَات الأدرينية

² يظهر التمييز غير الاعتيادي لهذه التقنية بوساطة الحساب أن بروتين المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - البينتا β -adrenoceptor الإجمالي في بقرة ضخمة، يُقَدَّرُ بـ 1 ملغ Maguire ME et al 1977 In: Greengard P, Robison GA (eds) Advances in Cyclic Nucleotide Research. Raven (Press, New York: 8:1

- البيتا (أنظر الفارماكولوجيا المزمنة - Chronic pharmacology).

الناهضات Agonists تعمل الأدوية التي تُفَعِّلُ المُسْتَقْبَلَات كناهضات لأنها تشابه طبيعة الناقل transmitter أو الهرمون، ولكن عادةً ما تستند قيمتها في الممارسة السريرية إلى سعتها capacity الأكبر في مقاومة التدرّك degradation ثمّ العمل فترة أطول من المواد الطبيعية (اللحائن الداخلية endogenous ligands) التي تحاكيها mimic؛ لذا يدوم توسع القصبات bronchodilation الناتج بواسطة السالبوتامول salbutamol فترةً أطول من تلك الناتجة عن الأدرينالين (أبينفرين epinephrine).

تُعَدُّ ضوَاد /مناهضات/ Antagonists (مُحَصِّرات blockers) المُسْتَقْبَلَات مشابهة على نحو كافٍ للناهضة الطبيعية agonist "المُيَزَّة" بواسطة المُسْتَقْبَلَة التي يَحْتَلُّهَا الضادّ دون تفعيل الاستجابة response، ولذا يَمْنَعُ الناهض الطبيعي من ممارسة تأثيره. ويُصَطَّلَحُ على الأدوية التي لا تملك أي تأثير مُفَعِّلٍ على المُسْتَقْبَلَة بالضوَاد النقيّة pure antagonists. وتُعَدُّ المُسْتَقْبَلَة المشغولة بواسطة ناهضة agonist منخفضة النجاعة، غير متاحة لجرعة تالية من ناهضة مرتفعة النجاعة، ولذا، ففي هذا الوضع النوعي، تعمل الناهضة المنخفضة النجاعة كضادة. ويحدث هذا مع الأفيونيات opioids.

الناهض الجزئية Partial agonists تُعَدُّ بعض الأدوية، إضافة لإحصار الإتاحة للناهض الطبيعي على المستقبلة، قادرةً على تفعيل مُنْخَفِضِ الدرجة للمستقبلة، أي تملك كلاً من فعل الضادة antagonist والناهضة agonist. ويُقال عن مثل هذه المواد أنها تُبْدِي فعالية الناهض الجزئي partial agonist activity (PAA). تملك ضوَاد المُسْتَقْبَلَة الأدرينية - البيتا، البندولول pindolol والأكسبرينولول oxprenolol فعالية الناهض الجزئي (وعادة ما تدعى هذه الفعالية في حالة هذين الدوائين فعالية داخلية محاكية للوَدِّي intrinsic (ISA) sympathomimetic activity، بينما يكون البروبرانول

propranolol مُجَرِّداً من الفعالية الناهضة، أي إنه ضادة نقية pure antagonist. قد تكون "المُسْتَقْبَلَات - البيتا β محصورة" على نحو زائد لدى المريض بواسطة البروبرانولول - propranolol كما بواسطة البندولول pindolol، أي يجري إلغاء تسرّع القلب الجهدى exercise tachycardia بمهذين الدوائين، ولكن سرعة القلب في حالة الراحة resting heart rate تكون أخفض مع البروبرانولول propmolol؛ يمكن أن تملك مثل هذه الفروق أهمية سريرية (إكلينيكية).

الناهضات (الناهض) العكسية Inverse agonists تُنتج بعض المواد تأثيرات معاكسة نوعياً لتأثيرات الناهض. فالفعل الناهض لمركبات البنزوديازيبين benzodiazepines على مُسْتَقْبَلَة البنزوديازيبين في الجهاز العصبي المركزي CNS تُنتج الترخيب/ التهدئة sedation، وإزالة القلق anxiolysis، واسترخاء العضلات، وضبط الاختلاجات convulsions؛ في حين تُسبّب المواد المُسمّاة الكاربولينات - البيتا β -carbolines التي ترتبط أيضاً بهذه المُسْتَقْبَلَة، تنبهاً stimulation، وقلقاً، وزيادة توتر العضلات muscle tone واختلاجات؛ إنها ناهضات عكسية. يعمل هذان النمطان الدوائيان على تعديل تأثيرات الناقل العصبي neurotransmitter. حمض غامّا - أمينو بوتيريك (GABA) gamma-aminobutyric acid.

الارتباط بالمُسْتَقْبَلَة Receptor binding (والعكس بالعكس). إذا كانت القوى التي تربط الدواء بالمُسْتَقْبَلَة ضعيفة (روابط هيدروجينية hydrogen bonds، أو روابط فان درفالس van der Waals bonds، أو الروابط الكهربية الراكدة/الالكتروستاتية electrostatic bonds)، فإن الترابطية تكون عكوسة reversible على نحو سهل وسريع؛ أمّا إذا كانت القوى المُكْتَفَّة قوية (روابط تساهمية covalent bond)، فإن الترابطية تكون متعذّرة العكس irreversible وقوية. فمن تعريف الضادة antagonist التي ترتبط بالمُسْتَقْبَلَة على نحو قابل للعكس reversible، يمكن إزاحتها عن المُسْتَقْبَلَة بواسطة فعل كتلة الناهض (والعكس بالعكس). حيث تُسترد الاستجابة عندما يزيد تركيز الناهض عن تركيز الضادّة على نحو كاف. وكثيراً ما تُشاهد هذه الظاهرة في الممارسة

α - وهو مكوّن لزغاف venom بعض الحيات والعناكب spider، إذ يرتبط مع مُستقبلة الأستيل كولين على نحو متعذر العكس ويستخدم كوسيلة لدراساتها. يتطلب ترميم الاستجابة بعد الارتباط المتعذر العكس إزالة (إطراح) الدواء من الجسم وتخليق مُستقبلة جديدة، ولذا قد يدوم التأثير طويلاً بعد إيقاف إعطاء الدواء. وإن للعوامل المتعددة العكس مكانة ضئيلة في الممارسة السريرية.

التضاد الفيزيولوجي (الوظيفي)

Physiological (functional) antagonism

لا يُعدّ الفعل على المُستقبلة نفسها، الآلية الوحيدة التي قد يُعكس بها أحد الأدوية تأثير الآخر. فيمكن تفريغ بطء القلب bradycardia الأقصى عقب الجرعة المفرطة overdose من مُحصر المُستقبلة الأدرينية - البيتا، بوساطة الأتروپين atropine الذي يُسرّع القلب بإحصار الفرع اللاوذي parasympathetic للجهاز العصبي المستقل autonomic، الذي يعمل التوتّر الكولينسي الفعل فيه (توتر المبهمة vagal tone) باستمرار على إبطائه. ويمكن تضاد (مناهضة) التنضيق القصبي bronchoconstriction الناتج عن الهيستامين المنطلق من الخلايا البدينة mast cells في الصدمة التأقية anaphylactic shock، بوساطة الأدرينالين (أبينيفرين)، الذي يرخي العضلات الملساء القصية (تأثير على المستقبلية الأدرينية - البيتا β_2) أو بوساطة الثيوفيللين. ففي الحالتين، يجري التغلب على التأثير الفارماكولوجي بوساطة دواء ثانٍ يعمل بآلية فيزيولوجية مختلفة، أي يوجد تضاد فيزيولوجي أو وظيفي.

الإنزيمات ENZYMES

يعدّ التأثير بين الدواء والإنزيم في كثير من الأمور مشابهاً للتأثير بين الدواء والمُستقبلة. فقد تُعدّل الأدوية فعالية الإنزيم لأنها تشابه الركيزة substrate الطبيعية ولذا تتنافس معها على الإنزيم. على سبيل المثال، يُعدّ الإنابلايريل enalapril فعالاً في فرط ضغط الدم hypertension لأنه يشابه بنيوياً جزء الأنجيوتنسين I الذي يقوم الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين بمهاجمته (angiotensin-converting enzyme (ACE)؛ يقي الإنابلايريل من تشكيل الأنجيوتنسين II الضاغط pressor عبر

السريرية فالمرضى الذين يتناولون مُحصر المستقبلية الأدرينية البيتا β -adrenoceptor blocker، ولديهم سرعة قلب منخفضة في حالة الراحة وتزداد مع التمرين (الجهد)، يُظهرون أن باستطاعتهم رفع قيادة (النشاط) الودّي sympathetic لإطلاق النور أدرينالين (ناهض) لِيُنقِص من درجة سيطرة إحصار المستقبل. وإن زيادة جرعة مُحصر المُستقبلة الأدرينية - البيتا سيُحدّ أو يُلغي تسرّع القلب tachycardia، المُحدَث بالتمرين (الجهد)، مما يُظهر أنه يجري تحسين درجة الإحصار كلما أصبح الدواء متوافراً أكثر ليتنافس مع الناقل الداخلي المنشأ endogenous. لأن الناهض والضاد يتنافسان على شغل المُستقبلة واحتلالها بما يتفق مع قانون فعل الكتلة، ويُصطلح على هذا النمط من فعل الدواء بالتضاد التنافسي competitive antagonism.

عندما تجري دراسة الاستجابات المتواسطة بالمُستقبلة سواءً في النسخ المعزولة أو في الإنسان السليم، فإن مخطط لوغاريتم الجرعة المعطاة (المحور الأفقي)، المخطط مقابل الاستجابة الحاصلة (المحور العمودي)، غالباً ما يُعطي منحنى بشكل S (سيني sigmoid)، يكون جزؤه المركزي خطأ مستقيماً. وإذا ما جرّت إعادة القياسات بوجود ضادة antagonist، وكان المنحنى الحاصل متوازياً للمنحنى الأصلي ولكن مُزاحاً نحو اليمين، يُقال إن التضاد antagonism تنافسي competitive، ويمكن التغلب surmountable على الناهض agonist.

تتضمّن الأدوية التي ترتبط مع المُستقبلات على نحو متعذر العكس irreversibly الفينوكسي بنزامين Phenoxy-benzamine (على المُستقبلة الأدرينية - الألفا α -adrenoceptor). لأن دواء كهذا لا يمكن إزاحته عن المُستقبلة، فلا تستطيع زيادة تركيز الناهض أن تُرْمم الاستجابة تماماً فيقال عن التضاد antagonism من هذا النمط بأنه لا يمكن التغلب عليه insurmountable.

لا تُعدّ منحنيات لوغاريتم الجرعة - الاستجابة للناهض في غياب الضادة اللاتنافسية وفي وجودها متوازية. تعمل بعض الديفانانات toxins بهذه الطريقة، ومثال ذلك، البنغاروتوكسين

وتتجه الجهود والخبرات الضخمة إلى تخليق مضاهيات analogues المواد الطبيعية واختبارها بغرض خَلْق أدوية قادرة على تحصيل تأثير نوعي ووحيد (أنظر المنسب العلاجي). يُعدّ هذا الأسلوب أساس التصميم الحديث للدواء وقد أَدَّى إنتاج ضوَاد المُسْتَقْبِلَة الأدرينية adrenoceptor antagonists، وضوَاد مُسْتَقْبِلَة الهيستامين وكثير من الأدوية الهامة الأخرى. ولكن ثمة قيود بيولوجية على الانتقائية. فالأدوية المضادة للسرطان التي تعمل ضد الخلايا السريعة الانقسام، تنقصها الانتقائية، لأنها تضرّ أيضاً بالأنسجة الأخرى ذات معدل التكرّر الخلوي العالي، مثل نقي العظم bone marrow وظهارة المعى gut epithelium.

الإبقاء الانتقائي (استهداف الدواء)

Selective delivery (drug targeting)

يمكن إنجاز الغرض في انتقائية التسيج المستهدف عبر التطبيق الموضعي البسيط، أي على الجلد والعين، وغير نُظْم إبقاء الدواء الخاصة، كإعطاء ناهضات المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - البيتا- β_2 أو الكورتيكوستيرويدات داخل القصبات intra-bronchial (ضبوب aerosol استنشاق مُمَاس بالضغط، للربو asthma). ويُقدّم الاستهداف الانتقائي للأدوية في مقرات المرض قليلة الإتاحة، نطاقاً جديراً من المعالجة مع التطورات التكنولوجية، مثال، التصاق الأدوية مع أضداد antibodies انتقائية للخلايا السرطانية.

الانتقائية الفراغية Stereoselectivity

تكون جزيئات الدواء ثلاثية الأبعاد ويحتوي العديد من الأدوية واحداً أو أكثر من المراكز اللامتناظرة asymmetric أو عديمة التناظر المرآسي³ chiral في بنيتها، أي يمكن أن يكون الدواء المفرد المؤثر، مزيجاً من صورتين غير متطابقتين في المرآة (مثل مزيج من قفازي اليد الأيسر، والأيمن). ويمكن لهذين الشكلين، المعروفين كمقابلين مرآتيين enantiomorphs، أن يُظهرَا خواصاً ديناميكية دوائية وحرارية وسمومية مختلفة. على سبيل المثال، (1) يُعدّ الشكل S من الوارفارين warfarin أكثر

احتلال المقر الفَعَال من الإنزيم ولذا يثبط فعله. ويتنافس الكريبدوبا carbidopa مع ليفودوبا levodopa على نازعة كربوكسيل الدوبا dopa decarboxylase حيث نستفيد من هذا التوليف في داء باركنسون بإنقاص استقلاب الليفودوبا إلى دوبامين في الدم (ولكن ليس في الدماغ لأن الكريبدوبا لا يعبر الحائل الدموي الدماغي). كما بقي الإيثانول من استقلاب الميثانول إلى مستقلبه السام، أي حمض الفورميك، يتنافس على شغل إنزيم نازعة هيدروحين الكحول alcohol dehydrogenase؛ وهذا هو المنطق من استخدام الإيثانول في التسمم بالميثانول. يُعدّ ما سبق أمثلة عن التثبيط التنافسي competitive (القابل للعكس reversible) لفعالية الإنزيمات.

يحدث التثبيط المتعدّر العكس Irreversible مع مبيدات الحشرات الفسفورية العضوية organophosphorus insecticides وعوامل الحرب الكيميائية التي ترتبط على نحو تساهمي covalently مع المقر الفَعَال من الأسيتيل كولينستريز وتعتمد استعادة recovery فعالية الكولينستريز على تشكيل إنزيم جديد. يُثَبِّط الارتباط التساهمي covalent للأسيرين مع السيكلو أكسيجيناز، الإنزيم في الصّفيحات platelets إلى مدى عمرها الكامل، لأن الصّفيحات لا تملك نظاماً لتخليق بروتين جديد، وهذا هو السبب في أن الجرعات المنخفضة من الأسيرين تكون كافية للفعل المضاد للصّفيحات antiplatelet.

الانتقائية SELECTIVITY

يُشاطر اختصاصي علم الأدوية الذي يُنتج الدواء الجديد والطبيب الذي يعطيه للمريض الرغبة في أن يمتلك الدواء فعلاً انتقائياً، ولذا فإن التأثيرات الإضافية وغير المرغوبة (الضائرة) لا تُعقّد تدبير management المريض. وتتضمن أساليب الحصول على انتقائية فعل الدواء ما يلي:

تعديل بنية الدواء Modification of drug structure

يملك العديد من الأدوية تشابهاً بنوياً لبعض المكونات الطبيعية في الجسم، ومثال ذلك، الناقل العصبي neuro-transmitter، الهرمون، ركيزة الإنزيم، وتحقق الإزاحة أو التنافس مع مثل تلك المكونات الطبيعية انتقائية في الفعل.

³ كلمة إغريقية، Cheir، يد.

الاغدار والممتد إلى أن التبدل الصغير في الجرعة يُنتج تبداً ضخماً في تأثير الدواء في مجال جرعة عريض، مثلما يحدث مع مُدرّ العروة loop diuretic، الفوروسيميد frusemide (المستخدم بجرعات 20 ملغ إلى أكثر من 250 ملغ/يوم). وعلى النقيض من ذلك يصل منحني الاستجابة للجرعة من أجل مدرات الثيازيد thiazide diuretics إلى الهضبة فوراً (التسطح) plateau ويمتد مجال الجرعة المفيدة سريرياً للبندروفلوازيد bendrofluazide (بندروفلوميثيازيد bendroflumethiazide)، على سبيل المثال، من 5 ملغ إلى 10 ملغ؛ ولا تُنتج زيادة الجرعة خلف هذا المجال تأثيراً مدرّاً إضافياً رغم أنها تضيف السمية toxicity.

يمكن استخلاص منحنيات الاستجابة للجرعة واستخراجها من أجل التأثيرات المطلوبة wanted، وأيضاً من أجل التأثيرات غير المرغوبة unwanted (راجع الشكل 1.7 لاحقاً).

الفاعلية والنجاعة الفارماكولوجية

POTENCY AND PHARMACOLOGICAL EFFICACY

كثيراً ما تستخدم مصطلحات الفاعلية والنجاعة على نحو غير دقيق أي على نحو مُلتبس. ولا بدّ من التمييز الواضح بينهما، ولاسيما في ما يتعلق بالمطالبات المعمولة بغية المنفعة في المداواة.

الفاعلية potency هي مقدار (وزن) الدواء في ما يتعلق بتأثيره، فإذا امتلك الدواء A تأثيراً أكبر من الدواء B وزناً لوزن، يكون الدواء A فعولاً أكثر، مع أن قابلية الحصول على التأثير العلاجي الأعظمي قد تكون متشابهة مع كلّ من الدوائين. يُكافئ التأثير المُدرّ لمقدار 1 ملغ من البوميتانيد bumetanide تأثير حوالي 50 ملغ من الفوروسيميد frusemide، فالبوميتانيد أكثر فعولية potent من الفوروسيميد ولكن كلاً من الدوائين ينجز ما يقارب التأثير الأعظمي نفسه. ولا يكون الفرق في وزن الدواء الواجب إعطاؤه ذا قيمة سريرية هامة ما لم يكن كبيراً.

تُشير النجاعة الفارماكولوجية Pharmacological efficacy إلى قوة الاستجابة المُحدّنة بواسطة احتلال المُستقبلة

فعالية أربع مرّات من الشكل R⁴، (2) تكون ذروة التركيز البلازمي للفينوبروفين S fenoprofen S أربع أمثال من الفينوبروفين R fenoprofen R بعد الإعطاء الفموي للمزيج فينوبروفين RS، و(3) يُستقلب المقابل المرآتي S، S enantiomorph، وليس R من الثاليدوميد thalidomide إلى ذيفانات toxins أوليّة. ويتوافر العديد من الأدوية الأخرى كأمزجة من المقابلات المرآتية (مزيج غير فعال ضوئياً) لتصاوغين مُميّن وميسّر (racemates). يُقدّم التطوير الصيدلاني الأدوية على شكل مُقابلات مرآتية مفردة أكثر من كونها على شكل أمزجة راسيماتية racemic (الميمّن والميسّر معاً)، استباقاً لفعل أكثر انتقائية ويقلّل اختطار السمية.

مظاهر كمية Quantitative aspects

يُعَدّ امتلاك الدواء لفعل كافي (نوعي) ومرغوب، هاماً وواضحاً، ولكن هذا لا يكفي وحده. ثمة مظاهر كمية أخرى، أي المقدار الكافي من الفعل المطلوب، ويجب ضبط جرعة بعض الأدوية على نحو دقيق جداً لا يتأثها، لا بالقليل جداً ولا بالكثير جداً، وذلك للإفلات من عدم النجاعة inefficacy والسمية toxicity، ومثال ذلك، الديجوكسين digoxin، والليثيوم lithium، والجنتاميسين gentamicin. بينما قد يثير الترابط بين الجرعة والاستجابة، وبدون دهشة، مُميّزات محدّدة لهذه العلاقة تكون أساسية للطريقة التي يستعمل فيها الدواء وهي:

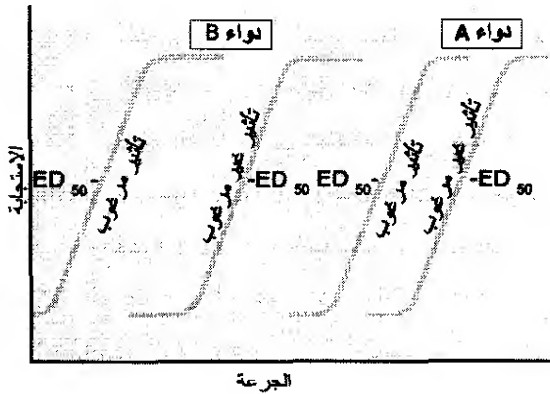
منحنيات الاستجابة للجرعة

DOSE-RESPONSE CURVES

تُرسّم الجرعة على نحو اعتيادي على المحور الأفقي والاستجابة على المحور العمودي. فيُحدّد ميل (منحدر) slope منحني الاستجابة للجرعة مدى تعديل الاستجابة المرغوبة كلما جرى تبديل الجرعة. يُشير المنحني المرتفع الشديد

⁴ يُشير R (مُيمّن، مستقيم rectus) و S (ميسّر، مُسرّ sinister) إلى الترتيب التابع للأجزاء المكوّنة للجزء حول مركز اللاناطر chiral center.

إمكانية فصل مثل هذه العلاقات لاستجابة الجرعة. قدّم إيرليخ Ehrlich مفهوم المنسب العلاجي أو النسبة العلاجية على أنها الجرعة المُتَحَمَّلَة الأعظمية مقسومةً على الجرعة الشافية الأدنى، ولما كان لا يمكن تعيين مثل هذه الجرعات المفردة بدقة، فلا يمكن حساب المنسب أبداً بهذه الطريقة عند الإنسان. ويمكن على نحو أكثر واقعية ربط الجرعة التي تملك بعض التأثيرات غير المرغوب بها في 50% من البشر، ومثال ذلك، الزيادة النوعية في سرعة القلب (في حالة الموسع القلبي الناهض على المُستَقْبَلَة الأدرينية) وربطها بتلك الجرعة العلاجية في 50% (الجرعة المؤثرة ED_{50})، أي النقصان النوعي في مقاومة المسائل الهوائية (لا تتوافر مثل هذه المعلومات لكثير من الأدوية في الممارسة). ومع ذلك، يُحَسَّد المنسب العلاجي المفهوم الأساسي في مقارنة فائدة أحد الأدوية مع الآخر، وبالإسم، المأمونية وعلاقتها بالنجاعة. ويُعبّر عن المفهوم مِبيانياً في (الشكل 1.7).



الشكل 1.7: منحنيات الاستجابة للجرعة من أجل دوائين افتراضيين. الدواء A: الجرعة التي تأتي بالتأثير المرغوب الأعظمي أقل من أخفض جرعة تُنتج التأثير غير المرغوب. وتشير النسبة ED_{50} (التأثير غير المرغوب) / ED_{50} (التأثير المرغوب) إلى أن الدواء A منسباً علاجي كبير: لذا فله انتقائية مرتفعة في فعله المرغوب. في حين أن الدواء B يسبب تأثيرات غير مرغوبة في جرعات أقل من تلك التي تُنتج تأثيره النافع الأعظمي. وتشير النسبة ED_{50} (التأثير غير المرغوب) / ED_{50} (التأثير المرغوب) إلى أن الدواء منسباً علاجي صغير: فهو غير انتقائي.

التحمل TOLERANCE

عادةً ما يترافق الإعطاء المستمر أو التكرّر للدواء مع

بالناهض (نشاط داخلي)؛ إنها مفهوم فارماكولوجي متخصص. ولكن السريرون يُعتَوّن بالنجاعة العلاجية، كما يلي:

النجاعة العلاجية THERAPUTIC EFFICACY

النجاعة العلاجية، أو الفعالية effectiveness، هي قدرة الدواء على إحداث التأثير وتشير إلى الأعظم لمثل هذا التأثير، ومثال ذلك، عندما يمكن للدواء A أن يحدث تأثيراً علاجياً لا يمكن الحصول عليه مع الدواء B، مهما أُعطي من الدواء B، فيقال أن للدواء A النجاعة العلاجية الأكبر. وتُعدّ الفروقات في النجاعة العلاجية ذات أهمية سريرية عظيمة. فلا يُسبب الأميلوريد amiloride (نجاعة منخفضة) في أفضل الحالات إفراغ أكثر من 5% من حِمْل الصوديوم المرتشّح عبر الكبيبات glomeruli؛ لا يوجد أهمية لزيادة الجرعة أكثر من ذلك، إذ لا يمكن الحصول على تأثير مُدّر أكبر بسبب إنحاز ذلك. لا يمكن للبندروفلوازيد bendrofluazide (نجاعة متوسطة) إفراغ أكثر من 10% من حِمْل الصوديوم المرتشّح مهما أُعطي من الدواء. أما الفوروسيميد frusemide (نجاعة عالية) فيمكنه إفراغ 25% وأكثر من الصوديوم المرتشّح؛ ولذا يُدعى مدرّاً عالي النجاعة.

المنسب العلاجي THERAPEUTIC INDEX

عندما تُزاد جرعة الدواء كثيراً، فعادةً ما ترتفع الاستجابة المرغوبة لدى المريض إلى الأعظم بحيث لا تُحدث الزيادات الإضافية في الجرعة أي منفعة إضافية، ولكنها تُحدث تأثيرات غير مرغوبة فقط. لأن الدواء لا يملك منحنى استجابة للجرعة مفرداً، وإنما منحنى مختلف لكل فعل، سواء أكان مرغوباً أم غير مرغوب. وتُجذب الأفعال الجديدة وغير المرغوبة عندما تُزاد الجرعة بعد إنحاز التأثير العلاجي الأعظمي.

قد يُظهر الموسع القلبي المُحاكي للودي علاقة واحدة للاستجابة إلى الجرعة من أجل نقصان مقاومة المسالك الهوائية (مرغوبة) وأخرى من أجل زيادة سرعة القلب (غير مرغوبة). ويتضح أن فائدة أي دواء تُعلّق على نحو صميمي بمدى

كيميائية. وتراعى فعالية المستحضر نسبة إلى فعالية مستحضر معياري من المادة نفسها. وإن التقييس البيولوجي هو شكل مُخصَّص من المقايسة البيولوجية. حيث يكتنف مقابلة مادة ذات فاعلية potency غير معروفة مع معيار دولي أو وطني بغرض توفير مستحضر للاستعمال في المداواة والبحث. وتعدُّ النتائج كوحدات units من المادة أكثر من وزنها، ومثال ذلك الأنسولين واللقاحات vaccines.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يُعدُّ إنشاء فعل دوائي مرغوب خياراً نوعياً، ولكن عندما يُصنَّع الخيار النوعي، ترتفع اعتبارات الكمية في الحال؛ يمكن امتلاك الكثير جداً أو القليل جداً من الشيء الجيد. تهتم الحرائك الدوائية بالحصول على التأثير الصحيح بالشدة الصحيحة، وفي الزمن الصحيح، ولمدة صحيحة، مع اختطار أنسى من المكروه أو الضرر.

استنبطت تدابير تقدير الجرعة للأدوية المنجزة منذ مدة طويلة من خلال التجربة والخطأ. فمن الخبرة تعلَّم الأطباء تقدير الجرعة، وتكرار التحريج وطريق الإعطاء الأنفع والأقل ضرراً. ومعزل عن أن هذا الأسلوب التحريجي الخطير ("امتصَّ الدواء ولاحظ") ويضع المرضى في الاختطار، فإنه يترك بعض الأسئلة بدون جواب. فهذا الأسلوب لا يوضِّح على سبيل المثال، لماذا يكون الديجوكسين فعالاً بجرعة واحدة يومياً، بينما قد يحتاج الباراسيتامول أن يُعطى ستَّ مرَّات يومياً؛ ولماذا تكون الجرعة نفسها من المورفين أكثر فعالية عندما تُعطى في العضل intramuscularly مقارنةً مع أخذها بالفم؛ ولماذا يكون الأنسولين عديم الجدوى ما لم يُحقن. تستند الإجابات عن الأسئلة على فهم طريقة عبور الأدوية الأغشية لتدخل الجسم، وكيف تُوزَّع وتُتدرج فيه، وفي الدم وسوائل الجسم الأخرى، وكيف ترتبط مع بروتينات البلازما والنسج (التي تعمل كمخازن) وكيف تُزال من الجسم. يمكن الآن تقدير هذه العمليات مما يسمح بالتطوير ذي المردود في تدابير التحريج dosing.

تناقص تدريجي للتأثير الذي يُنتجه. يُقال إنَّ التحمُّل مُكتسب عندما تصبح زيادة الجرعة من الدواء ضرورية للحصول على التأثير الحاصل سابقاً بجرعة أصغر، أي حساسية ناقصة. وعلى النقيض من ذلك، يصف المصطلح تسرُّع المقاومة tachyphylaxis ظاهرة التناقض المتطوِّر في التأثير (الحِران refractoriness) في الاستجابة تجاه الجرعات المعطاة على نحو متكرر (أنظر المُستقبَلات)؛ وتُميل للتطوِّر على نحو أسرع من التحمُّل.

يُشاهد التحمُّل سريعاً مع الأفيونيات opioids، ويشهد على هذا الجرعات الضخمة من المورفين التي قد تكون ضرورية للحفاظ على تفريغ الألم في الرعاية النهائية، وسبب التأثير هو نقصان النجاعة الفارماكولوجية (راجع سابقاً) عند مقرات المُستقبَلات أو التنظيم النازل للمُستقبَلات. ويُكتسب التحمُّل سريعاً مع التترات المستخدمة للوقاية من الذبحة، وربما تكون متواسطة بتوليد جذور الأكسجين الحرة من أكسيد النتريك؛ يمكن تجنبها بنزع لطخات التترات بطريق الجلد transdermal nitrate patches لمدة 4 - 8 ساعات، أي، مساءً، للسماح بهبوط التركيز البلازمي.

يؤدي الاستقلاب الزائد، كنتيجة لتحريض الإنزيم أيضاً إلى التحمُّل، كما تُظهر الخبرة مع الكحول، المأخوذ بانتظام كمقابل لأخذه على نحو إفرادي. ويشيع التحمُّل المتصالب cross-tolerance بين الأدوية ذات البنية المتشابهة.

قد يُقال عن فشل أفراد محددين في الاستجابة للجرعات الطبيعية من الدواء، مثال ذلك، المقاومة للموافارين والفيتامين D بأنه يكوِّن شكلاً من أشكال التحمُّل الطبيعي (أنظر علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics).

المقايسة البيولوجية والتقييس

BIOASSAY AND STANDARDISATION

المقايسة البيولوجية هي العملية التي تُقاس بها فعالية المادة (محددة أو غير محددة) على مادة حيَّة: أي، تقلَّص العضلة القصبية، والرحمية أو الوعائية. وتستخدم فقط عندما لا تكون الطرق الكيميائية أو الفيزيائية عملية مثل حالة مزيج من المواد الفعالة، أو مستحضر غير نقي تماماً، أو إذا لم تُطوِّر طريقة

تُعنى الحرائك الدوائية⁵ بمعدل عبور جزيئات الدواء للأغشية الخلوية لتدخل الجسم، والتوزيع ضمنه ومغادرة الجسم، وتُعنى كذلك بالتبدلات البنيوية (الاستقلاب) التي تخضع لها الأدوية ضمنه.

يُنَاقَش هذا الموضوع تحت العناوين التالية:

- مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية.
- رتبة التفاعل أو العملية (الرتبة الأولى والرتبة صفر).
- المسار الزمني لتركيز الدواء وتأثيره.
- نصف العمر البلازمي $plasma\ half-life$ وتركيز حالة الثبات
- الرصد العلاجي
- العمليات إفرادياً
- الامتصاص
- التوزيع
- الاستقلاب (الاستحالة البيولوجية)
- الإزالة/الإخراج

مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية

Drug passage across cell membranes

توجد مفاهيم أصيلة ومحددة لفهم أسلوب اتخاذ جزيئات الدواء طريقها في أنحاء الجسم لإنجاز تأثيرها. ويُعنى المفهوم الأول بطُرُز عبور الأدوية للأغشية الخلوية والخلايا. تُعدّ أجسامنا أنبهاً من أحياز مملوءة بالسائل. ويوصل بعضها كمّعات نبيبات الكلية أو الأمعاء إلى خارج الجسم؛ في حين يكون حيز الدم، واللمف، والسائل الدماغي النخاعي $cerebrospinal\ fluid$ مغلقاً. وتعدّ صفحات الخطوط الخلوية $cells\ line$ لهذه الأحياز ومدى إمكانية عبور الدواء للظهائر $epithelia$ أو البطائن $endothelia$ أساسية لاستعماله السريري. وهو العامل الرئيسي الذي يعيّن إمكانية أخذ الدواء فموياً $orally$ لأجل التأثير المجموعي وإمكانية إعادة امتصاصه $reabsorbed$ ضمن الرشاحة الكبيبية $glomerular\ filtrate$ أو إفراده $excreted$ في البول.

تكون الأغشية الخلوية ثنائية الطبقات $bilayers$ وتتكوّن على نحو رئيسي، من جزيئات شحمية $lipid$ مع "جزر

⁵ من الإغريقية، دواء $pharmacon$ ، حركة $kinein$.

"islands" من البروتين، تحفظ البيئة الداخلية وتنظمها. وتنتشر المواد الذوّابة في الشحم سريعاً إلى الخلايا ومن خلال أنسجة الجسم. ويُجتاز بعض ما يُدعى بالمواصل المُحكّمة $tight\ junctions$ بقنوات $channels$ مملوءة بالماء يمكن للمواد الذوّابة بالماء ذات الحجم الجزيئي الصغير أن ترشّح من خلالها، وتربط المواصل المُحكّمة الخلايا الظهارية أو البطانية المجاورة. يحتوي الصائم $jejunum$ والثيبب الكلوي الدانسي $tubule$ والقاصي $proximal\ renal$ على العديد من هذه القنوات وتُدعى الظهائر السّرْب $leaky\ epithelia$ ، في حين لا تملك المواصل المُحكّمة في المعدة والمثانة البولية $urinary\ bladder$ هذه القنوات فلا يمرّ الماء؛ تُعطى مصطلح الظهائر المحكّمة $tight$. تسمح الجزيئات البروتينية الخاصة ضَمَن الطبقة الشحمية الثانية بدخول مواد نوعية إلى الخلية على نحو مُفصّل أو مغادرتها (البروتينات الحاملة $carrier\ proteins$). إنّ العمليات الطبيعية للانتشار المنفعل، والترشيح والنقل المتواسط بالحامل، تحدّد مرور الأدوية عبر الأغشية والخلايا.

الانتشار المنفعل PASSIVE DIFFUSION

هو الوسيلة الأهم لدخول الدواء إلى النسيج وتوزيعه خلالها. ويشير ببساطة إلى النزعة الطبيعية لأي مادة في التحرك المنفعل من باحة ما ذات تركيز مرتفع إلى باحة ذات تركيز منخفض. ويتحرك الدواء، في سياق أي خلية افرادية، بمعدّل يتناسب مع فارق التركيز عبر الغشاء الخلوي، أي يُظهر حرائك الرتبة الأولى؛ لا تتطلب طاقة خلوية، مما يعني أن العملية لا تُشَبِّع ولا تُشَبِّط بالمواد الأخرى.

إن مدى ذوبان الدواء في الماء أو الشحم هام جداً في قدرته على عبور الأغشية الخلوية. وتتأثر الذوبانية $solubility$ في الماء أو الشحم بباهاء pH البيئية والخواص البنيوية للجزيء.

يُحبذ وجود حلقة البنزين، أو سلسلة الهيدروكربون، أو نواة الستيرويد، أو مجموعات الهالوجين ($-Br$ ، $-Cl$ ، $-F$) الذوبانية في الدسم. وتكون الذوبانية في الماء مُحَبَّذة بامتلاك مجموعات كحولية ($-OH$)، أميدية $amide\ (-CO.NH_2)$ أو كربوكسيلية ($-COOH$)، وبتشكيل انضمام/ اقتران غلوكورونيد أو سلفات.

ومن المفيد تصنيف الأدوية من حيث الخصائص الفيزيائية الكيميائية إلى:

- الأدوية التي تتأين ionized على نحو متباين وفقاً لباهاء pH البيئية (كهارل electrolytes) (ذوبة في الشحم أو في الماء).
- الأدوية غير القادرة على التأين مهما كان الباهاء (مواد لا متأينة، لا قطبية nonpolar) (ذوبة في الشحم).
- الأدوية الدائمة التأين مهما كان باهء البيئية (مواد متأينة، قطبية) (ذوبة في الماء).

تأين الأدوية بتأثير باهء البيئية

DRUGS IONISED BY ENVIRONMENTAL pH

إن العديد من الأدوية هي كهارل ضعيفة، أي تتأين مجموعاتها البيئية إلى مدى أكبر أو أقل، وفقاً للباهاء pH البيئية. وتوجد معظم أمثال هذه الجزيئات في الحالة المتأينة ويوجد قسم منها في الحالة اللامتأينة. وتؤثر درجة التأين على الذوبانية في الشحم (ومن ثم على قابلية الانتشار) وتؤثر أيضاً على الامتصاص، والتوزيع والإزالة أو الإطراح elimination.

تميل المجموعات القابلة للتأين في جزيء الدواء إما إلى فقدان أيون الهيدروجين (المجموعات الحمضية) وإما إلى اكتساب أيون الهيدروجين (المجموعات القاعدية basic). ويُعطى مدى امتلاك الجزيء لهذه النزعة إلى التأين عبر ثابتة التفارق dissociation (أو التأين) (Ka). وعادةً ما يُعبر عنه بالباكاف الحمضية pKa، أي، اللوغاريم السلسبي للثابتة Ka (تماماً مثلما يكون الباهاء pH اللوغاريم السلسبي لتركيز أيون الهيدروجين). إن المجموعة الحمضية في البيئة الحمضية أي البيئة التي تحتوي على نحو مسبق كثيراً من أيونات الهيدروجين الحرة؛ تميل إلى استبقاء أيون الهيدروجين وتبقى لا متأينة un-ionised؛ ويبقى ثمة نقصان نسبي في أيونات الهيدروجين الحرة، أي تُحبّد البيئة القاعدية فقدان أيون الهيدروجين من المجموعة الحمضية فتتأين. تكون حالة القاعدة base معاكسة. ويمكن تلخيص المسألة كما يلي:

- تصبح المجموعات الحمضية أقل تأيناً في بيئة حمضية.
- تصبح المجموعات القاعدية أقل تأيناً في بيئة قاعدية (قلوية)

والعكس بالعكس.

يؤثر هذا بدوره على قابلية الانتشار بسبب ما يلي:

- يعدّ الدواء اللامتأين ذوّاباً في الشحم وقابلاً للانتشار.
- يعدّ الدواء المتأين غير ذوّاب في الشحم وغير قابل للانتشار.

يُفضّل إظهار الأثر العميق للباهء البيئية على درجة التأين عندما تُحدّد العلاقة بينهما كمياً. ولابدّ من التذكير بأن نسبة الجزيئات اللامتأينة إلى المتأينة تكون 1/1 عندما يكون باهء pH البيئية مساوية للباكاف الحمضية pKa في الدواء ضمنها. وتبدّل نسبة الجزيئات اللامتأينة إلى المتأينة 10 أضعاف لكل وحدة تبدّل بها الباهء pH. وهكذا تصبح جزيئات الحمض لا متأينة بأكثر من مئة مرة عندما تكون الباهء pH أقلّ بوحدين من الباكاف الحمضية pKa، وأكثر تأيناً بحوالي 100 مرة عندما تكون الباهء pH أكبر بوحدين من الباكاف الحمضية pKa. ويؤثر مثل هذا التبدّل في الباهء بعمق على حرائك kinetics الدواء.

اختلاف الباهء وحرائك الدواء pH variation and drug kinetics

طُوّرت دراسات تقاسم الدواء عبر الغشاء الشحمي وفقاً للفارق في الباهء فكانت فرضية تقاسم الباهء pH partition hypothesis. ثمة مجال عريض للباهء pH في المعى gut (1.5 في المعدة؛ 6.8 في الأمعاء العليا و7.6 في السفلى). ولكن يُحافظ على الباهء داخل الجسم ضمن مجال محدّد (pH 7.46 ± 0.04) بحيث تصبح الأدوية التي لا تُؤن بصورة جوهريّة عند هذه الباهء، ذوبة في الشحم، وتنتشر عبر حدود النسيج ولذا تتوزع على نحو واسع، كما في الجهاز العصبي المركزي CNS مثلاً. يتغير باهء البول بين النهايتين 4.6 و8.2، وهكذا يمكن أن يتأثر مقدار الدواء المعاد امتصاصه reabsorbed من لمعة النبيب الكلوي بالانتشار المنفعل كثيراً بواسطة باهء البول الشائعة.

ولابد من مراعاة أثر تبدّل الباهء على استعداد الأسبرين (حمض أسيتيل ساليسيليك acetylsalicylic acid)، الباكاف الحمضية (3.5 pKa). يُعدّ الأسبرين لا متأيناً في المعدة ولذا فهو ذواب في الشحم وقابل للانتشار. ويتأين الأسبرين عندما

tubocurarine، والسوكساميثونيوم (suxamethonium) وجميعها ذات قدرة محدودة جداً في عبور الأغشية الخلوية. ويُعدّ هذا من المساوئ disadvantage في حالة الهيبارين heparin، الذي لا يُمتصّ من المعى gut ويجب إعطاؤه حقناً parenterally وبالعكس، يعد الهيبارين مضاد تخثر anticoagulant مفيد في الحمل لأنه لا يعبر المشيمة (يعبر الوافارين warfarin الفعّال فموياً المشيمة ويكون مسؤولاً عن حدوث نزف قاتل fetal haemorrhage ويُعدّ ماسخاً teratogenic). يمكن توضيح الصلة السريرية clinical relevance لمرور الدواء عبر الأغشية الخلوية بالرجوع إلى ما يلي:

الدماغ والسائل النخاعي Brain and cerebrospinal fluid (CSF)

تختلف شعيرات capillaries الدوران الدماغى cerebral عن الشعيرات في أجزاء الجسم الأخرى بافتقادهما لقنوات الترشيح بين الخلايا البطانية endothelial والتي تكتسب المواد في الدم من خلالها الإتاحة الضئيلة في السائل خارج الخلوي extracellular. تفصل المواصل المحكمة tight junctions بين الخلايا البطانية الشعرية المجاورة، مجتمعة مع غشائها القاعدي basement membrane والتغطية الرقيقة thin من استطلاات الخلايا النجمية astrocytes، تفصل الدم عن نسيج الدماغ brain. يضع هذا الحائل قيوداً على مرور المواد من الدم إلى الدماغ والسائل النخاعي CSF. ولا تعبره المركبات اللاذوبة في الشحم بسرعة، ومثال ذلك، الأتبولول atenolol، مقارنة مع البروبرانولول propranolol (الذوّاب في الشحم)، فعند التأثيرات الجانبية side-effects على الجهاز العصبي المركزي CNS أوضح مع الأخير. وقد تفشل المعالجة بالميثوتريكسات methotrexate (لا ذوّاب في الشحم) في إزالة رواسب ابيضاض الدم leukaemia من الجهاز العصبي المركزي CNS. وبالعكس تدخل المواد الذوّابة في الشحم إلى نسيج الدماغ بسهولة؛ وهكذا يُعدّ الديازيبام diazepam (الذوّاب في الشحم) المعطى وريدياً فعالاً في خلال دقيقة واحدة للحالة الصرعية status epilepticus، ولا تُلاحظ تأثيرات الكحول (الإيثانول، بوساطة الفم في خلال دقيقة؛

يدخل الخلايا الظهارية المعدية (الباهاء 7.4) فيصبح أقلّ قابلية للانتشار، ولذلك يتوضّع فيها. ويُعدّ احتباس الأيون ion trapping إحدى الآليات التي يتركز فيها الأسيرين في المخاطية mucosa المعدية ويؤذيها. يُستقلّب الأسيرين في الجسم إلى حمض الساليسيليك salicylic acid (الباكاف الحمضية 3.0 pKa)، الذي يُؤنّ كثيراً عند الباهاء 7.4 فيبقى في السائل خارج الخلوي extracellular fluid. وتُرشّح جزيئات حمض الساليسيليك حقيقة في البلازما عبر الكبيبات glomeruli، وتعبّر إلى السائل النببي tubular fluid، الذي يكون أكثر حُموضة عموماً من البلازما ممّا يتناسب مع حمض الساليسيليك اللامتأين الذوّاب في الشحم فينتشر راجعاً إلى الخلايا النببية. تسبب قلونة البول ببيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate تأيناً أكثر لحمض الساليسيليك وعدم ذوبانه في الشحم فيبقى في السائل النببي، ويُطرح eliminated في البول. يُعدّ أثر قلونة البول قوياً لدرجة أن يعدّ معالجة فعالة لجرعة الساليسيلات (الأسيرين) المفرطة overdose. وبالعكس، تزيد حمضنة البول في إطراح elimination الأمفيتامين amphetamine القاعدة base (الباكاف الحمضية 9.9 pKa) (راجع تحميض البول).

الأدوية العاجزة عن التأين

DRUGS INCAPABLE OF BECOMING IONISED

تتضمّن الديجوكسين digoxin والهرمونات الستيرويدية steroid hormones مثل البريد نيزولون prednisolone التي تفتقد بالفعل لأي مجموعات قابلة للتأين، ولا تتأثر بالباهاء البيئي، وهي ذوّابة في الدسم فتنتشر سريعاً عبر الحدود النسيجية. ويشار إلى هذه الأدوية أيضاً باللاقطبية nonpolar.

الأدوية الدائمة التأين

PERMANENTLY IONISED DRUGS

تحتوي الأدوية الدائمة التأين مجموعات مختلفة كثيراً بحيث تبقى متأينة في مجال باهاء الجسم. وتُعطى مثل هذه المركبات مصطلح القطبية polar، وتعد مجموعاتاً مشحونة إما سلبياً (حمضية، ومثال ذلك، الهيبارين heparin) أو إيجابياً (قاعدية، ومثال ذلك، الإبراتروبيوم ipratropium، والتوبوكورارين

ويمكن تضبيب مستوى التخدير (التبنيج) العام general anaesthesia على نحو مُحكَم بتعديل تركيز غاز التخدير (التبنيج) الإنشافي inhaled (الدواب في الشحم).

المشيمة Placenta تُغمر الزغابات المشيمائية chorionic villi، المكوّنة من طبقة من خلايا الأورمة الغذائية trophoblastic التي تُطوّق الشعيرات الجنينية fetal في الدم الأمومي maternal. وتُعدّ باحة السطح الواسع وجريان الدم (500 مل/دقيقة) أساسية للتبادل الغازي، وقبض uptake المغذيات nutrients وأطراح الفضلات الناتجة. ويسمح هذا الحائل الشحمي بمرور المواد الذوّابة في الشحم ويستبعد المركبات الذوّابة في الماء، ولاسيما المركبات ذات الوزن الجزيئي الذي يتعدّى 600، ولذلك يفصل مجرى الدم الجنيني عن الأمومي. ولهذا الاستبعاد أهمية خاصة مع الاستخدام القصير الأمد، إذ لا يؤثر مثلاً التوبوكورارين tubocurarine (الوزن الجزيئي 772) (لا ذواب في الشحم) أو الغلامين gallamine (الوزن الجزيئي 891) المُستخدَم في الإرخاء العضلي muscle relaxant أثناء العملية القيصرية Caesarean section على الرضيع infant؛ ومهما يكن، لا شك أن جميع المركبات تدخل إلى الجنين fetus بدرجة ما بالفعل مع الاستخدام المطوّل (راجع الأدوية والمضغة embryo والجنين fetus).

الترشيح FILTRATION

تسمح القنوات المائية في الموصل المحكمة بين الخلايا الظهارية المتجاورة بمرور بعض المواد الذوّابة في الماء. وتُمرّ الجزيئات المعتدلة neutral أو اللامشحونة uncharged، أي اللاقطبية بدرجة أسرع لأن الثقوب pores تُشحن كهربائياً. تكون القنوات ضمن السبيل الهضمي alimentary tract هي الأكبر والأكثر عدداً في الظهارة الصائمية jejunal epithelium ويسمح الترشيح بالموازنة السريعة للتراكيز ثم للضغط التناضحية osmotic عبر المخاطية mucosa. وتدخل الأيونات

مثل الصوديوم الجسم خلال القنوات المائية التي يُحتمل أن تقتصر على مرور المواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل الإيثانول (الوزن الجزيئي 46). يبدو أن الترشيح غالباً ما يؤدي دوراً صغيراً في نقل الدواء ضمن الجسم باستثناء الترشيح الكبيبي glomerular filtration الذي يعدّ آلية هامة لإفراغ excretion الدواء.

النقل المتواسط بحامل

CARRIER-MEDIATED TRANSPORT

تتحرك بعض الأدوية إلى داخل الخلايا أو خارجها بعكس مدروج تركيزها، أي عبر النقل الفاعل active transport. تكتنف هذه العمليات جزيئات داخلية المنشأ endogenous، وصرف طاقة خلوية وهي عمليات أسرع من النقل عبر الانتشار. وتُظهر الآليات درجة عالية من النوعية لأجل مركبات خاصة لأنها تطوّرت من الاحتياجات البيولوجية لقيط uptake المغذيات الأساسية أو إطراح النواتج الاستقلابية. وهكذا تحمل الأدوية الخاضعة لها بعض التشابه البنيوي مع مكوّنات طبيعية في الجسم. يُعدّ امتصاص الحديد iron عبر المعى jejunum، والليفودوبا levodopa عبر الحائل الدموي الدماغي وإفراز secretion العديد من الحموض العضوية والقواعد bases عبر النيبب الكلوي وخلايا القناة الصفراوية biliary duct، أمثلة عن نُظُم النقل الفاعل. ويُدعى النقل المتواسط بحامل، الذي لا يتطلب الطاقة، بالانتشار المُيسّر facilitated diffusion، ومثال ذلك، امتصاص الفيتامين B₁₂؛ يخضع النقل المتواسط بحامل إلى التشبع saturation ويمكن تثبيطه.

رتبة التفاعل أو عملية التفاعل

The order of reaction or process

تُجرّ جزيئات الدواء الأغشية الخلوية في الجسم، وتُنقل عبر الخلايا، ويتبدّل العديد منها من خلال استقلابها. وتكتنف هذه التحركات والتبدلات تأثيراً مع الأغشية والبروتينات الحَمَلَة والإنزيمات، إمّا كتفاعلات كيميائية إفرادية أو كعمليات processes. ويخضع معدّل حدوث هذه التحركات

⁶ تمتلك معظم الأدوية وزناً جزيئياً أقل من 600 (مثال، للدiazepam 284، والمورفين 303) ولكن بعضها أوزان جزيئية أكبر (للإيثروبوسين 733، وللديجوكسين 780).

المعتمدة على معرفة العمر النصفى، أي زمن إزالة/إطراح الدواء، وزمن إنجاز تركيز حالة الثبات البلازمية steady-state plasma concentration، واستخراج جداول الجرعة dosing schedules، صحيحة وذلك عندما تُعرّف رتبة التفاعلات المُكْتَفَة، وفي الحالة التي نحن بصددّها، هي الرتبة الأولى.

عمليات الرتبة صفر (حرائك التشبع)

Zero-order processes (saturation kinetics)

عندما يرتفع مقدار الدواء في الجسم فإن كل التفاعلات الاستقلابية أو العمليات التي لها سعة محدودة تصبح مُشَبَّعة. وبعبارة أخرى يبلغ معدل العملية مقدراً أعظماً يبقى ثابتاً عنده، ومثال ذلك، تعدّد الزيادة الإضافية في المعدل مستحيلة على الرغم من زيادة جرعة الدواء، بسبب الفعالية activity المحدودة لأنزيم ما. ويتضح عدم تناسب معدل التفاعل مع الجرعة كثيراً في هذه الأحوال، وتوصّف العمليات التي تُبدي هذا النمط من الحرائك بـ رتبة المعدل المحدود rate-limited أو المعتمد على الجرعة أو الرتبة صفر zero-order أو بحرائك التشبع saturation kinetics. تُعدّ التفاعلات الاستقلابية المتوسطة بالإنزيم الأكثر ميلاً لإظهار تحديد المعدل في الممارسة لأن مقدار وجود الإنزيم مُتناهٍ ومن الممكن تشبعه. ولا يصبح الانتشار المنفعل مُتشبّعاً. ثمة بعض العقاقير الهامة لحرائك الرتبة صفر.

يعد الكحول Alcohol (الإيثانول) عقاراً تملك حرائكه مقتضيات يجب مراعاتها لأجل المجتمع ولأجل الفرد، بحسب ما يلي.

يُعدّ الكحول موضوعاً لحرائك الرتبة الأولى وعمره النصفى $t_{1/2}$ حوالي ساعة واحدة عند التراكيز البلازمية الأَدْنَى من 10 ملغ/ديسي لتر [يُحصل بعد شرب حوالي ثلثي وحدة (كأس) من النبيذ wine أو البيرة beer]. وفوق هذا التركيز يقترب الإنزيم الرئيسي (نازعة الهيدروجين من الكحول alcohol dehydrogenase) الذي يحول الكحول إلى أسيتالدهيد acetaldehyde من التشبع saturation ولذا يصل

أو التبدلات إلى تأثيرات هامة يُشار إليها برتبة order التفاعل أو العملية process. وتُسمّى رتبتان في مثل هذه التفاعلات في البيولوجيا عموماً، ويُمكن تلخيصها كما يلي:

- عمليات الرتبة الأولى حيث يُنقل/يستقلب جزء fraction ثابت من الدواء في وحدة الزمن.
- عمليات الرتبة صفر حيث يُنقل/يستقلب مقدار amount ثابت من الدواء في وحدة الزمن.

عمليات الرتبة الأولى (الأسية)

FIRST-ORDER (EXPONENTIAL) PROCESSES

تناسب معدلات امتصاص الدواء وتوزّعه واستقلابه وإفرازه في معظم الحالات مباشرة مع تركيزه في الجسم. وبعبارة أخرى يكون نقل الدواء عبر الغشاء الخلوي أو تشكيل مُستقلب metabolite عالياً مع التراكيز العالية للدواء ويهيّط بتناسب مباشر ليكون منخفضاً مع التراكيز المنخفضة (علاقة أُسّية). ولأن العملية تتبع قانون فعل الكتلة Law of Mass Action، الذي يقول: إن معدل التفاعل يتناسب مباشرة مع الكتل الفاعلة من المواد المتفاعلة. وبعبارة أخرى، تكون فُرص الجزيئات المرصوفة crowded للتفاعل مع بعضها أو لعبور الأغشية الخلوية بالتراكيز العالية أكبر من التراكيز المنخفضة للجزيئات غير المرصوفة uncrowded. وتدعى العمليات التي يكون معدل التفاعل فيها متناسباً مع التركيز بالرتبة الأولى first-order.

تخضع معظم الأدوية في الجرعات المستخدمة سريرياً إلى عمليات الرتبة الأولى من الامتصاص absorption، والتوزّع distribution، والاستقلاب metabolism والإطراح/الإزالة elimination. ومن المفيد معرفة أن الدواء يبدي حرائك الرتبة الأولى. ويوضّح هذا الفصل فيما بعد كيف يهيّط معدل إزالة الدواء من البلازما مع هبوط تركيزه في البلازما وأن الزمن لهبوط أي تركيز بلازمي plasmic إلى 50% ($t_{1/2}$) العمر النصفى البلازمي (plasma half-life) يكون نفسه دائماً. وهكذا يمكننا اقتباس قيمة ثابتة للعمر النصفى $t_{1/2}$ للدواء. يحدث هذا لأن المعدل rate والتركيز في تناسب، أي تطيع العملية حرائك الرتبة الأولى. وتكون الحسابات الهامة

إليه عند النقطة التي لا يمكن أن يصبح استقلاب الكحول أسرع بزيادة التركيز. وهكذا عندما يستمر الشخص بالشرب يرتفع تركيز الكحول في الدم على نحو لا تناسبه ويبقى معدل الاستقلاب نفسه (عند حوالي 10 مل أو 8 غ/ساعة لرجل وزنه 70 كيلو غرام، أي يُستقلب مقدار ثابت من الكحول في وحدة الزمن، فيُظهر الكحول حرائك الرتبة صفر).

خذ بالحسبان رجلاً ذا حجم وسطي وحياته حزينة إلى درجة أنه يشرب حوالي نصف قارورة معيارية (375 مل) من الويسكي (40% كحول)، أي، 150 مل من الكحول، يمتصها في مدة قصيرة ويذهب بحالة السكر الشديدة إلى النوم عند منتصف الليل مع تركيز كحول في الدم يقارب 250 ملغ/ديسي لتر. فإذا خضع استقلاب الكحول إلى حرائك الرتبة الأولى، مع $t_{1/2}$ يعادل ساعة واحدة خلال كامل مجال الاستهلاك الاجتماعي، فلسوف يُنصف هذا الشخص تركيز الكحول في دمه كل ساعة (أنظر الشكل 2.7) ومن السهل حساب أنه سيمتلك تركيزاً كحولياً مهماً في دمه (أقل من 1 ملغ/ديسي لتر) عندما يسوق سيارته إلى العمل في الساعة 0.800 من صباح اليوم التالي؛ لذا يُعتقد وبدون شك، أن خُمَراً hangerover وخملاً قد يُنقص من مهارته في السوّق.

ولكن عند هذه التراكيز العالية يخضع الكحول إلى حرائك الرتبة صفر، بحيث يستقلب حوالي 10 مل من الكحول كل ساعة، وسيطرح هذا الشخص 80 مل بعد 8 ساعات، تاركاً 70 مل في جسمه مُعطياً تركيزاً دموياً يقارب 120 ملغ/ديسي لتر. وستُختل مهارته في قيادة السيارة على نحو خطير عند هذا المستوى الكحولي ويمكن أن يحدث لدى هذا الشخص حادثٌ ويُدان لدى قيادته السيارة وهو في حالة سُكر في طريقه إلى العمل على الرغم من احتجاجاته الساخطة على أن تعيين الكحول في دمه أو نَفَسه مغلوط لأنه لم يُمسّ قطرة واحدة منذ منتصف الليل. ويُفضّل حَظْرُه عن قيادة السيارة في الطريق، وهكذا يكون لديه الفراغ ليفكر ملياً في الفرق بين حرائك الرتبة الأولى وحرائك الرتبة صفر.

تُفكّر بهذا المثال في هذه المناسبة، على الرغم من اليقين بأن

شيئاً كهذا عادةً ما يحدث في الحياة الواقعية، فإن المثال الهام في المداواة يُعطى من خلال الفينيتوين *phenytoin*. إذ يُزال الفينيتوين في جرعاته المنخفضة بعملية الرتبة الأولى، وحالماً تُزاد الجرعة سيزداد معها على نحو مباشر ومتناسب التركيز البلازمي لحالة الثبات بسبب زيادة الإزالة *elimination* لتُقابل الزيادة في الجرعة. ولكن عملية الإزالة الإنزيمية تدنو تدريجياً من التشبع *saturation* ومن ثم تبلغه، منجزةً بذلك المعدل الأعظمي الذي لا يمكن أن تتخطاه؛ تُثبت العملية الحرائكية فتصبح من الرتبة صفر. ولا يمكن مقابلة الزيادات الإضافية في الجرعة بزيادة معدل الاستقلاب، لذا يرتفع التركيز البلازمي بدرجة شاهدة *steeply* وغير مُتناسبة، وهذا خطر في السمية *toxicity*. يُظهر استقلاب *phenytoin* أيضاً حرائك التشبع ولكن عند جرعات علاجية عالية. تُعدّ حرائك الإشباع *saturation* عاملاً مهماً بوضوح في تأجيل الإفاقة *recovery* من فرط الجرعة *overdose* الدوائية، ومثال ذلك، مع الأسبرين أو الفينيتوين.

عندما يخضع الدواء لحرائك الرتبة الأولى وبالتعريف تناسب معدل الإزالة *elimination* مع التركيز البلازمي، عندئذ يكون العمر النصفى $t_{1/2}$ مُميّزاً ثابتاً، أي قيمة ثابتة يمكن اقتباسها *quoted* من خلال مجال التركيز البلازمي (مع التسليم بوجود اختلاف *variation* في العمر النصفى $t_{1/2}$ بين الأفراد)، وهذا ملائم. ولا يكون العمر النصفى ثابتاً عندما لا يتناسب معدل العملية الحرائكية، (ومثال ذلك، النزاع من البلازما عبر الاستقلاب) على نحو مباشر مع التركيز البلازمي. ولذا لا يمكن اقتباس قيمة مفردة للعمر النصفى $t_{1/2}$ للدواء عندما يُظهر حرائك الإزالة بالرتبة صفر، ولا ريب أن العمر النصفى ينقص عندما يهبط التركيز البلازمي وتصبح حسابات الإزالة والتجريع *dosing* السهلة مع الإزالة بالرتبة الأولى (راجع ما سيأتى) معقدة جداً في الاستخدام العملي.

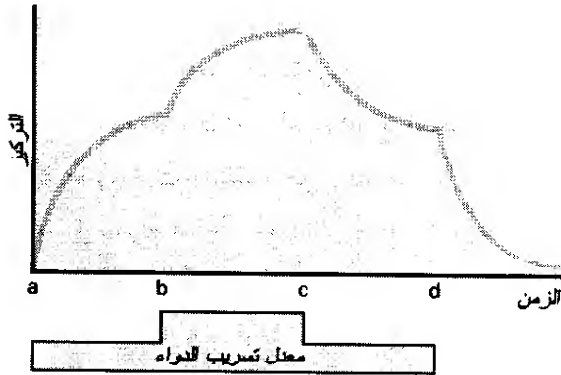
(تنطبق عمليات الامتصاص من الرتبة الأولى على المستحضرات العضلية المدخّرة للحديد وعلى الغرسات الدوائية *drug implants*، ومثال ذلك، مضادات الدهون *antipsychotics* والهرمونات الجنسية *sex hormones*).

يمكن استعمال العمر النصفى للتكهّن بأسلوب تبديل التركيز البلازمي استجابةً للبدء، أو التبديل أو التوقف في إعطاء الدواء. وهذه الأحداث موضّحة في (الشكل 3.7) وفي النص التالي.

زيادات التركيز البلازمي

Increases in plasma concentration

يرتفع مقدار الدواء في الجسم مع تركيزه البلازمي، عندما يُسرّب بمعدل ثابت، حتى يصل إلى الثبات عندما يكون معدل إعطاء الدواء للجسم معادلاً تماماً لمعدل إزالته. يُدعى هذا بحالة الثبات *steady state*: يبقى مقدار الدواء ثابتاً في الجسم عند إحرازها، أي يكون التركيز البلازمي بحالة استقرار *plateau*، ويمكن افتراض تأثير ثابت للدواء. يرسم (الشكل 3.7)، التبدلات الدقيقة في التركيز البلازمي الناتج عن التسريب الوريدي الغابت. ويتضح تمّوج التركيز البلازمي ما بين ذرى *peaks* وأغوار *troughs* عند إعطاء الدواء بجرعة متقطّعة فموية أو وريدية، ولكن يتعادل ارتفاع جميع الذرى وكذلك عمق جميع الأغوار مع الزمن؛ ويُدعى هذا أيضاً بتركيز حالة الثبات، لأن متوسط التركيز يكون ثابتاً⁷.



الشكل 3.7

زمن الوصول إلى حالة الثبات

Time to reach steady state

لا بدّ من معرفة زمن الوصول إلى حالة الثبات عندما يُعطى

⁷ يمكن أن تكون الذرى والأغوار ذات أهمية عملية للأدوية ذات النّسب العلاجي المنخفض، ومثال ذلك، المضادات الحيوية الأمينو غليكوزيدية *aminoglycoside antibiotics*، وقد يكون رصدها ضرورياً لكل من المعالجة المأمونة والفعّالة.

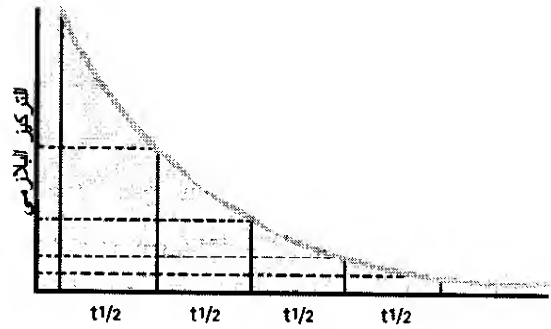
المساق الزمني لتركيز الدواء وتأثيره

Time course of drug concentration and effect

العمر النصفى البلازمي وتركيز حالة الثبات

PLASMA HALF-LIFE AND STEADY-STATE CONCENTRATION

يتبع أسلوب ارتفاع التركيز البلازمي أو انخفاضه عند بدء التحريج *Dosing* أو تبدّله أو إيقافه قوانين محدّدة بسيطة التسي تُوفّر وسائل لأجل تضبيب رشيد لتأثير الدواء. ويُعدّ مفهوم العمر النصفى ($t_{1/2}$) أو الزمن النصفى *half-time* محورياً في فهم هذه الأمور. لنأخذ المساق الزمني للدواء في الدم إثر حقن بُلعة *bolus* في الوريد، أي جرعة مفردة محقونة في مدة ثوانسي تمييزاً عن التسريب *infusion* المستمر. يرتفع التركيز البلازمي سريعاً حالما يدخل الدواء إلى الدم ليصل إلى الذروة *peak*؛ ومن ثم يحدث هبوط حادّ حالما يتوزع الدواء في أنحاء الجسم (طور التوزيع *distribution phase*)، متبوعاً بانحدار ثابت مع إزالة الدواء من الجسم بوساطة الكبد أو الكليتين (طور الإزالة *elimination phase*). ويُعدّ زمن هبوط التركيز من أي نقطة في طور الإزالة إلى نصف قيمته هو نفسه دائماً، عندما تكون عمليات الإزالة من الرتبة الأولى؛ وبكلمة أخرى، يُعدّ العمر النصفى $t_{1/2}$ ، اللازم لهبوط التركيز البلازمي للنصف ثابتاً كما هو موضّح في (الشكل 2.7). لا حظ إتمام إزالة الدواء فعلياً من تركيز الذروة في فترة خمسة أعمار نصفية $5 \cdot t_{1/2}$.



الشكل 2.7

يُعدّ العمر النصفى $t_{1/2}$ مُميزاً حركياً مفرداً للدواء من المفيد جداً معرفته.

انحدار التركيز البلازمي

Decline in plasma concentration

لما كان العمر النصفى $t_{1/2}$ هو الزمن اللازم لانحدار أي تركيز بلازمي إلى النصف، بدءاً من أي تركيز بلازمي لحالة الثبات (100%)، فإن التركيز البلازمي ينحدر إلى 50% بمرور $1 \times t_{1/2}$ وإلى 25% بمرور $2 \times t_{1/2}$ وإلى 12.5% بمرور $3 \times t_{1/2}$ وإلى 6.25% بمرور $4 \times t_{1/2}$ وإلى 3.125% من تركيز حالة الثبات الأصلي بمرور $5 \times t_{1/2}$.

وهكذا يمكن العمر النصفى من التكهّن بمعدل انحدار التركيز البلازمي ومدها بعد انقطاع التجرّيع dosing. وتُطبّق العلاقة بين العمر النصفى $t_{1/2}$ والزمن اللازم لبلوغ حالة الثبات على جميع الأدوية المطاوعة لحرائك الرتبة الأولى، وكما نستفيد من معرفة أن التبدّل في معدل تسريب الدوبوتامين dobutamine (العمر النصفى 2 دقيقة) يوصل إلى حالة استقرار في 10 دقائق، نستفيد كذلك بأن الجرعة الثابتة (المكررة) للديجوكسين digoxin (العمر النصفى 36 ساعة) تعطي التركيز البلازمي لحالة الثبات بعد 7.5 يوماً فقط. تُعطي قيم عمر النصف البلازمي $t_{1/2}$ plasma في النص في الحالات المناسبة الخاصة. ولا بدّ من أن يعطي الاختلاف الطبيعي ضمن المجتمع مجاًلاً من قيم العمر النصفى لأي دواء. وللتوضيح فقط، تُعطي قيم وسطى العمر النصفى مع إدراك وجود مجال في المجتمع يتراوح بمقدار 50% لكل من الاتجاهين، عن الشكل المصرّح عنه.

توجد بضعة قيم للعمر النصفى في (الجدول 1.7) بحيث يمكن البناء عليها في ما يتعلق بالتجرّيع في الممارسة السريرية.

العمر النصفى للتأثير البيولوجي $t_{1/2}$ Biological effect

هو الزمن اللازم لانحدار التأثير البيولوجي للدواء إلى النصف. يمكن توفير العمر النصفى للتأثير البيولوجي للأدوية التي تؤثر في المستقبلات على نحو تنافسي (ناهضات وضّاد المستقبلات الأدرينية الألفا- α والبيتا- β) بدقة معقولة. ولا يمكن توفيره في كثير من الأحيان، ومثال ذلك، مضادات الميكروبات عند تعيين النتيجة بعدد الكائنات العضوية المعدية infecting organisms وحساسيتها.

الدواء تسريباً وريدياً بمعدل ثابت، للمحافظة على جدول تجرّيع dosing منتظم وللتأكد أيضاً على وجود مقدار ثابت من الدواء في الجسم وأن المريض لن يعاني من سمية حادة ولا انخفاطاً في التأثير. يُوفّر العمر النصفى الجواب عن ارتفاع التركيز البلازمي بمرور كل العمر النصفى بمقدار نصف الفرق بين التركيز الحالي وتركيز حالة الثبات النهائية (100%). كما يلي:

يصل التركيز في 1 عمر نصف واحد $1 \times t_{1/2}$ إلى 50% (100/2)

وفي $2 \times t_{1/2}$ $75\% = (50/2 + 50)$

وفي $3 \times t_{1/2}$ $87.5\% = (25/2 + 75)$

وفي $4 \times t_{1/2}$ $93.75\% = (12.5/2 + 87.5)$

وفي $5 \times t_{1/2}$ $96.875\% = (6.25/2 + 93.75)$ من حالة

الثبات النهائية.

يعتمد زمن الوصول إلى حالة الثبات عند إعطاء الدواء بمعدل ثابت (مستمر أو متقطع) على العمر النصفى $t_{1/2}$ فقط، ويُعدّ مقدار الدواء في الجسم ثابتاً بعد خمس أعمار نصفية $5 \times t_{1/2}$ للغايات العملية ويكون التركيز البلازمي مستقراً.

التبدلات في التركيز البلازمي

Changes in plasma concentration

يصحّ المبدأ نفسه على التبدّل من التركيز البلازمي لأي حالة ثبات إلى حالة ثبات جديدة تحصل عبر الزيادة أو النقصان في معدل إعطاء الدواء، الذي يوفّر بقاء الحرائك من الرتبة صفر. وهكذا نصل إلى تركيز حالة الثبات الجديدة فعلياً عندما يُبدّل معدل الإعطاء ليُحدّث ارتفاعاً أو انخفاضاً في التركيز البلازمي، ويستغرق زمناً معادلاً لخمس أعمار نصفية أي $5 \times t_{1/2}$ للوصول إلى حالة الثبات الجديدة.

لاحظ أنه يُعيّن المستوى الفعلي لأي تركيز بلازمي لحالة الثبات (كمقابل للوقت المستغرق لوصولها) من خلال الفرق بين معدل إعطاء الدواء (المدخلات) ومعدل إزالته (المخرجات output) فقط ويصل مع الزمن إلى تركيز حالة ثبات جديدة أكبر 50% من الأصلية عندما تبقى إزالة الدواء ثابتة وتُزاد إعطاؤه بمقدار 50%.

الدواء	$t_{1/2}$
أدينوزين adenosine	< 2 ثانية
دوبوتامين dobutamine	2 دقيقة
بنزويل البنسلين benzylpenicillin	30 دقيقة
أموكسيسيلين amoxycillin	1 ساعة
باراسيتامول paracetamol	2 ساعة
ميدازولام midazolam	3 ساعة
تولبوتاميد tolbutamide	6 ساعة
أتينولول atenolol	7 ساعة
دوثيبيين dothiepin (دوسوليبين dosulepin)	25 ساعة
ديازيبام diazepam	40 ساعة
بيروكسيكام piroxicam	45 ساعة
إيثوسكسيميد ethosuximide	54 ساعة

ولا شك أن العلاقة بين التركيز البلازمي والتأثير السريري للعديد من الأدوية أفضل من العلاقة ما بين الجرعة والتأثير. ومع ذلك تُعدّ المعالجة المرصودة غير قياس الدواء في البلازما ذات استعمال عملي فقط في حالات مختارة. وتتطلب هذه الأسباب بعض الاهتمام.

قد لا يستحق التركيز البلازمي القياس -Plasma con- centration may not be worth measuring. تُعدّ هذه حالة الجرعة التي يمكن معايرتها مقابل تأثير سريع وسهل القياس مثل ضغط الدم (مضادات فرط ضغط الدم -anti-hypertensives)، أو وزن الجسم (مُدرات البول diuretics)، أو النسبة الطبيعية الدولية INR (مضادات التخثر الفموية oral anticoagulants) أو سكر الدم (خافضات سكر الدم -hypo-lycaemics).

عدم ارتباط التركيز البلازمي مع التأثير -Plasma con- centration has no correlation with effect. تعدّ هذه الحالة مع الأدوية التي تؤثر على نحو متعذر العكس irreversibly وتُسمى "أدوية اضرب واهرب hit and run drugs" لأن تأثيرها يدوم طويلاً بعد مغادرة الأدوية للبلازما. تُحطّم مثل هذه الأدوية أو تزيل فعالية النسيج المستهدف (إنزيم، مُستقبلة) أو تزيله، ويحدث استرداد التأثير فقط بعد أيام أو أسابيع، عندما تأخذ إعادة التخليق resynthesis مكانها، ومثال ذلك، بعض مثبطات أكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase، والأسبرين (على الصفائح platelets)، وبعض مضادات الكولينستيراز والأدوية المضادة للسرطان.

الارتباط الضعيف للتركيز البلازمي مع التأثير -Plasma concentration may correlate poorly with effect. قد تسبب الحالات الالتهابية نتائج مضلّة عند قياس تركيز الدواء الإجمالي. ترتبط كثير من الأدوية الأساسية، ومثال ذلك، ديسوبيراميد disopyramide مع بروتينات الطور الحاد acut، ومثال ذلك البروتين السكري - ألفا الحمضي α_1 -glycoprotein، الموجود بتركيز مرتفع كثيراً في الحالات

الرصد العلاجي THERAPEUTIC MONITORING

تتعلّق المسائل التي تُعنى الطبيب الممارس بتأثير الدواء بالأساس وليس بتبدّل تركيز الدواء البلازمي: حيث تتعلّق بالبدء onset والمقدار والمدة لفعل الجرعات الإفرادية. وتُعدّ سرعة الحصول على المعلومات الدقيقة حول المساق الزمني لفعل الدواء أقل من سرعة حصولها حول التركيز البلازمي. وهذا يتطلب زيادة في المعلومات حول العلاقة بين التركيز البلازمي وتأثير الدواء ولا سيّما مدى إمكانية التكهّن بالاستجابة المفيدة غير قياس تركيز الدواء في البلازما.

تُظهر الخبرة اختلاف المرضى كثيراً في مقدار الدواء المطلوب لإنجاز الاستجابة نفسها فقد تختلف جرعة الوارفارين المُحافظة على التركيز العلاجي بمقدار 5 مرات بين الأفراد، وثمة أمثلة أخرى كثيرة. ويفاجئنا ذلك كثيراً ويُعرّف بالتفاوت في معدلات استقلاب الدواء وبالاستعداد disposition واستجابة النّسج، ويبرز سؤالاً عن أسلوب الإنجاز السريع لتأثير الدواء الأمثل لكل مريض، أي هل المعالجة الدوائية إفرادية؟ يكون الأسلوب المنطقي بافتراض علاقة للتأثير بتركيز الدواء عند مقرّ المُستقبلة receptor في النّسج ويفترض هذا بدوره وجود علاقة ثابتة بين التركيز البلازمي والتركيز النسيجي، ولا يعتقد أن تكون بالضرورة مثل العلاقة الأولى.

- الديجوكسين معالجة لتسرع القلب فوق البطيني supraventricular tachycardia وكثيراً ما يكون سبباً لها، يُساعد قياس ديجوكسين البلازما في تمييز سبب اضطراب النظم arrhythmia سواء بسبب قلة الديجوكسين أم كثرته.
- عندما لا يوجد تقييم سريع للتأثير يعول عليه، ومثال ذلك، الليثيوم لاضطراب المزاج mood disorder.
- لضبط امتثال المريض للتدبير الدوائي drug regimen، عند وجود فشل في التأثير العلاجي بالجرعة المتوقعة فعاليتها، ومثال ذلك، الأدوية المضادة للصرع antiepilepsy.
- لتشخيص الجرعة الدوائية المفرطة وعلاجها.

تفسير قياسات التركيز البلازمي

Interpreting plasma concentration measurements

إن النقاط التالية وثيقة الصلة بهذا الموضوع:

- ينبغي النظر إلى مجال التركيز العلاجي المستهدف، والمُقْبَس من أجل الدواء، كمرشد فقط، للمساعدة في توجيه التحريج dosing الأمثل وينبغي تقييمه مع المشعرات السريرية الأخرى للتقدم.
- يجب الأخذ بالاعتبار فيما إذا كان المريض يتناول الدواء بالزمن الكافي للوصول إلى شروط حالة الثبات، أي متى انقضت فترة 5 أعمار نصفية $5t_{1/2}$ على بداية التحريج dosing أو على التبدل الأخير في الجرعة. وفي حالة الأدوية التي تُبدل معدلات استقلالها بنفسها عبر تحريض الإنزيم، مثل الكربامازيبين carbamazepine والفينيتوين phenytoin، فمن الأفضل السماح بمرور 2 - 4 أسابيع ما بين تغيير الجرعة وقياس التركيز البلازمي. حيث يُعدّ الإعتيان sampling مُضللاً بوجود ارتفاع في التركيز البلازمي أو هبوط باتجاه حالة الثبات.
- يجب الأخذ بالاعتبار فيما إذا كان ينبغي قياس تركيز الذروة peak أو الغور trough. وكبدأ عام يُرغَب بمعرفة التركيزين عندما يمتلك الدواء عمر نصفياً قصيراً؛ يُساعد رصد تراكيز الذروة (15 دقيقة بعد الجرعة الوريدية) والغور (قبل الجرعة التالية مباشرة) للجنتاميسين gentamicin (العمر النصف 2.5 ساعة) في توفير النجاعة efficacy دون

الالتهابية. ويرجع الارتفاع الناتج في تركيز الدواء الكلي إلى زيادة التركيز المرتبط (اللافعال) وليس الحرّ (الفعال) فتكون علاقته مع التأثير ضئيلة عند قياس الدواء الإجمالي. ويمكن إنجاز العلاقة الأفضل من خلال قياس الدواء الحرّ (الفعال) في ماء البلازما ولكن هذا أصعب تقنياً وعادةً ما يُرصد الدواء الإجمالي في البلازما في الممارسة السريرية الروتينية.

قد لا يقيس إجراء المقايسة assay مُستقلّبات الدواء الفعالة فارماكولوجياً، ومثال ذلك بعض مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines، وقد يقيس مُستقلّبات غير فعالة؛ وتُعد العلاقة بين التركيز البلازمي والتأثير في كلٍّ من الحدين ضعيفة.

الارتباط الجيد للتركيز البلازمي مع التأثير Plasma

concentration may correlate well with effect. عندما توجد هذه الحالة فقد يُفضّل رصد تقدير الجرعة dosage وفقاً للتركيز البلازمي (في ما يتعلّق بالمجال الأمثل المحدّد سابقاً) عندما يُعدّ قياس التأثير العلاجي غير ملائم.

لقد برهنَ رصد التركيز البلازمي فائدته في الأوضاع التالية:

- كمرشد إلى فعالية المعالجة، مثلاً، جنتاميسين البلازما ومضادات الميكروبات الأخرى مقابل الجرثائم الحساسة، وثيوفيللين البلازما من أجل الربو asthma، وسيكلو سبورين ciclosporin الدم لتجنّب رفض الطعم transplant rejection.
- عندما يكون التأثير المرغوب تثبيط أحداث فردية غير متكررة مثل النوبات الصرعية epileptic seizures أو نوبات episodes اضطراب النظم القلبي cardiac arrhythmia.
- لإنقاص اختطار آثار الدواء الضارة، مثل الضرر الأذني otic damage مع المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية aminoglycoside antibiotics أو التأثيرات الضائرة لليثيوم على الجهاز العصبي المركزي CNS، عندما تكون الجرعات العلاجية قريبة من الجرعات السامة (النسب العلاجي منخفض).
- عندما يصعب تمييز نقص التأثير العلاجي عن السمية. يُعدّ

الامتصاص من السبيل المعدي المعوي

ABSORPTION FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT

تُعدّ الأمعاء الدقيقة المقر الرئيسي لامتصاص المغذيات nutrients وهي أيضاً مكان دخول معظم الأدوية المعطاة فمياً إلى الجسم. ولهذا الجزء من المعى مساهمتان هامتان، هما مساحة السطح الهائلة وسببها الزغابات villi المعوية، والظهارة epithelium التي يرتشح السائل من خلالها بسرعة استجابةً للفروق التناضحية osmotic التي تحدث بوجود الطعام. يتبعه إتاحة هامة للدواء على مخاطية mucosa الأمعاء الدقيقة، ويمكن للحركة الهضمية المضطربة إنقاص الامتصاص، أي عند إبطاء التفريغ المعدي للطعام، أو تسريع العبور المعوي بعدوى المعى gut infection. ويستطيع القولون امتصاص الأدوية وربما تعتمد كثير من مستحضرات الإطلاق المديد sustained release formulations على الامتصاص في القولون.

يتأثر امتصاص الأدوية القابلة للتأين من المخاطية الشلجية buccal mucosa بالباهاء pH الشائعة لها بين 6.2 - 7.2. تعدّ الأدوية الذوابة في الشحوم فعالة وسريعة بوساطة هذه الطرق لِكَوْن الجريان الدموي خلال المخاطية غزيراً فيُعَدّ الدخول إلى الدوران الجموعي مباشراً، ومُتَحَبّاً فرصة إزالة الفعالية (ما قبل الجموعية presystemic) بالمرور الأوّل في الكبد (راجع ما سيأتي). لا تقوم المعدة بدور رئيسي في امتصاص الأدوية، ولا حتى الحمضية acidic منها أي اللامتأينة والذوابة في الشحم في الباهاء pH المعدي، لأن مساحة سطحها أصغر بكثير من مساحة الأمعاء الدقيقة ويُعَدّ التفريغ المعدي سريعاً (العمر النصفى 30 دقيقة).

الدوران المعوي الكبدي

ENTEROHEPATIC CIRCULATION

يُوضّح هذا النظام عبر الأملاح الصفراوية bile salts المحفوظة بالدوران خلال الكبد والأمعاء والدم البابي portal قرابة ثمانسي مرات في اليوم. يقترن conjugate عدد من الأدوية مع حمض الغلوكورونيك في الكبد ويطرح في الصفراء. تُعَدّ هذه الغلوكورونيدات glucuronides قطبية

سمية. وعادةً ما يُحَبَّد الاعتيان قبل الجرعة مباشرة للدواء ذي العمر النصفى الطويل؛ يُحَصَّل على الكبت المناعي immunosuppression الفعال مع السيكلوسبورين -cyclosporin (العمر النصفى 27 ساعة) بتركيز غورية trough cocentrations من 50 - 200 ميكروغرام/لتر عند إعطائه بالفم.

تظهر التراكيز البلازمية الموصى بها للأدوية ضمن هذا الكتاب عندما تكون وثيقة الصلة بهذا الشأن.

العمليات الحرائكية الإفرادية

Individual pharmacokinetic processes

يُعنى هذا القسم بعمليات امتصاص الأدوية في الجسم، وتوزّعها في أنحائها، واستقلابها بوساطته وإطراحها منه.

الامتصاص Absorption

تُحدّد الاعتبارات العامة للتشريح، والفيزيولوجيا، والبايولوجيا، والفارماكولوجيا، والمداواة والملائمة -convenience طرق إعطاء الأدوية. وهي عادةً:

- معوياً Enteral: بوساطة الفم (بلعاً) أو تحت اللسان sublingual أو امتصاصاً شِدْقِيّاً buccal؛ وعبر المستقيم rectum.
- حقناً Parenteral: حقناً أو تسريباً وريدياً، حقناً عضلياً، وحقناً أو تسريباً تحت الجلد، وإنشاقاً inhalation، وتطبيقاً موضعياً topical application من أجل التأثير الموضعي (الجلد، العين، الرئة) أو الجموعي systemic (بطريق الأدمة (transdermal).

- طرق أخرى، ومثال ذلك، داخل القُرَاب intrathecal، داخل الأدمة intradermal، داخل الأنف intranasal، داخل الرغامى intratracheal، داخل الجنب intrapleural، وتُستعمل عندما تكون مناسبة.

إنّ ملامح الطرق المختلفة، ومزاياها ومساوئها وثيقة الصلة بالموضوع.

إلى مقدار الدواء المُحرَّر من الشكل الصيدلاني الجُرْعِي (إذ يُعَدُّ متوافراً للامتصاص) بتوافره البيولوجي *bioavailability*. وهذا يعتمد جداً على تركيبته الصيدلانية. فبالنسبة للأقراص، مثلاً، يمكن لحجم الجسيم *particle* (المساحة السطحية المعرضة للمحلول)، والمواد المُخَفِّفَة، وحجم القرص والضغط المستعمل في مأكنة الأقراص أن تؤثر على التفتت *disintegration* والدوبان *dissolution* من ثم على التوافر البيولوجي للدواء.

يُتَوَقَّع من المُصنَّعين إنتاج مستحضر لا يتغير توافره البيولوجي وهكذا يُطلَق المقدار نفسه من الدواء بالسرعة نفسها من أي تشغيله أو وجبة *batch* صناعية أو من أي اسم تجاري *brand* يتناوله المريض. حدثت فروقات جوهرية في التوافر البيولوجي لأقراص الديجوكسين لدى مُصنَّع واحد عندما بُدِّلَت تقنية صنع الأقراص وماكنتها، ولوحظ أيضاً أن الأقراص التي تحتوي المقدار نفسه من الديجوكسين ولكن مع شركات مختلفة، أنها تُنتج تراكيز بلازمية مختلفة وتأثيرات مختلفة بالنتيجة، أي غاب التكافؤ البيولوجي *bioequivalence* وغاب التكافؤ العلاجي *therapeutic equivalence*. يميل الأطباء إلى تجاهل المستحضر الصيدلاني كعامل في الاستجابات المتفاوتة أو غير المتوقعة لأنهم لا يعرفونها ويشعرون بأنهم مخوَّلون لأن يثقوا بالمُصنَّعين المحترمين وبالسلطات التنظيمية الرسمية في تأكيد جاهزية المستحضرات

للجرعة يُضَغَط في الدواء أو يُقَرَّب مع مواد حاملة فارماكولوجياً (سواغات *excipients*)؛ وتنضج أشكالها المختلفة أقراص الإطلاق المديد *sustained-release tablets* والأقراص المَطْلِيَّة (المَلْبَسَة *coated tablets*). الكبسولة *Capsule*: يُؤفَّر الدواء في قشرة أو حاوية هلامية *gelatin*. المزيج *Mixture*: مستحضر سائل للدواء للإعطاء الفموي. التحميلة *Suppository*: شكل - جرعة صلبة، مُكوَّنة من أجل القُرْز *inserting* في المستقيم *rectum* (أو المهبل *vagina*، وقد تدعى عندئذ بالفَرْجَة *pessary*)؛ يمكن تصميمها للدوبان أو قد تنصهر في درجة حرارة الجسم (يوجد مشكلة في تخزينها هذه الحالة في دول تتعدى درجة حرارتها البيئية 37 م°)، قد يكون السواغ *vehicle* الذي يُحمَل فيه الدواء دهناً *fat*، أو غليسيرول مع هلام *gelatin*، أو ماكروغولات *macrogols* (نواتج تكثف متعدد *polycondensation* لأكسيد الإيثيلين *ethylene oxide*) مع هلام. الشراب *syrup*: يُؤفَّر الدواء في محلول سكري مُركَّز (فركتوز أو غيره). اللعوق *Linctus*: مستحضر سائل لزج، للسعال عادةً.

polar جداً (متأينة *ionised*) حتى يمكن إعادة امتصاصها *reabs-orbed*؛ لهذا تبقى في المعى *gut*، وتُحلَّمَة *hydrolysed* بواسطة الإنزيمات والجراثيم المعوية، مطلقة الدواء الأم، الذي يعاد امتصاصه ثم يقترن في الكبد. يبدو أن عودة الدورة المعوية الكبدية تساعد في مساندة التركيز البلازمي ومنه تأثير السولينداك *sulindac*، ورباعي نترات خماسي الايريثريتول *erythritol tetranitrate* والإيثينيل إستراديول *ethinyl-oral oestradiol* (في العديد من مانعات الحمل الفموية *contraceptives*).

التوافر المجموعي والتوافر البيولوجي

SYSTEMIC AVAILABILITY AND BIOAVILABILITY

عند حقن الدواء وريدياً يدخل إلى الدوران المجموعي ثم يكسب الإتاحة ضمن النسيج والمستقبيلات *receptors*، أي يتوافر 100% ليمارس تأثيره العلاجي. وعندما تُبلَع الكمية نفسها من الدواء، لا يتلوها وصول المقدار الكامل إلى الدم البابي أولاً ومن ثم إلى الدوران المجموعي، أي قد يُعَدُّ توافره للتأثير العلاجي عن طريق الدوران المجموعي أقل من 100%. قد لا تُنَجَز الاستجابة المتوقعة من الدواء ما لم يُؤخذ في الحسبان التوافر في الدوران المجموعي. وكاتجاه محدد تُطبَّق اعتبارات التوافر المنقوص عندما يُعطى أي دواء يقصد منه التأثير المجموعي، عبر أي طريق غير الطريق الوريدي، وهذه المسألة هامة في الممارسة للإعطاء المعوي *enteral* ويُحَسَّب مدى التوافر المجموعي الاعتيادي بواسطة علاقته بالمنطقة تحت منحنى التركيز البلازمي الزمن *area under the plasma cocentration curve* (AUC) بعد الجرعة الفموية المفردة إلى تلك الحاصلة بعد الإعطاء الوريدي للمقدار نفسه (الطريق الذي يُعَدُّ به التوافر المجموعي للدواء 100%). وهكذا يمكن مقارنة المستحضرات الصيدلانية المختلفة للدواء نفسه. ويعتقد أن تكون العوامل المؤثرة على التوافر المجموعي ضمن ثلاث طرق رئيسية:

العوامل الصيدلانية⁸ *Pharmaceutical factors* يُشار

⁸ بعض تعاريف أشكال الجرعة - المعوية: القرص *tablet*: شكل صلب

التي يعول عليها. تشير الشركات الصيدلانية الجيدة على نحو معقول إلى أنها تبذل مجهوداً لجعل مستحضراتها معوَّلة على نحو متناسق، خشيةً من فقدان سمعتها الحسنة. يُعدّ هذا الشأن في غاية الأهمية عندما يتوجَّب تقدير الجرعة dosage بدقة (مضادات التخثر anticoagulants، ومضادات السكري antidiabetics، والستيرويدات الكظرية adrenal steroids). ويشير الأمر التالي من قبل Lauder Brunton عام 1897 إلى أن ظاهرة التوافر البيولوجي المتغير ليست بمجددة.

حدثت حالة مؤسفة جداً قبل زمن قليل مع طبيب كان قد وصف الأكونيتين aconitine لمريض وزاد الجرعة تدريجياً. واعتقد بتأكده تماماً من معرفة ما كان يفعله. نفّذت مذكرات الصيدلي من الأكونيتين، فتدبّر الطبيب بعضاً من الأكونيتين الجديد من مُصنّع آخر. ممّا جعله أقوى من الأول بمرات كثيرة، فبات المريض مُعتلاً جداً لسوء الحظ. قال الطبيب، "لا يمكن أن يكون الدواء هو السبب"، وإظهار صحة ذلك، شرب الطبيب نفسه الجرعة فمات بالنتيجة. هكذا يتوجب عليكم تذكُّر الفرق في المستحضرات المختلفة للأكونيتين⁹.

أي، كان توافرها البيولوجي مختلفاً فافتقدا التكافؤ العلاجي.

العوامل البيولوجية Biological factors تتضمن العوامل البيولوجية المتعلقة بالمعى gut تخرب الدواء بالحمض المعدي، مثل البنزويل البنسلين benzylpenicillin، والامتصاص المُختل بسبب النقل المعوي السريع والهضم لجميع الأدوية الممتصة ببطء. وقد ترتبط الأدوية بمكونات الطعام مثل ارتباط التتراسيكلينات بالكالسيوم (في الحليب milk)، وبالحديد iron، أو بالأدوية الأخرى (مثل، ارتباط الأدوية الحمضية بالكوليستيرامين cholestyramine) ويُعدّ المعقد الناتج لا ممتصاً.

الإزالة ما قبل المجموعة (المُرور الأول) Presystemic (first-pass) elimination. تظهر بعض الأدوية في الدوران المجموعي systemic بتراكيز منخفضة على الرغم من حقيقة

⁹ توفي الطبيب باضطراب نظم قلبي و/ أو حمود مخي cerebral depression. يُعدّ الأكونيتين قلوئياً نباتياً ولا مكان له في الطب.

دخولها السريع إلى الخلايا المعوية. ويستند السبب إلى مدى الاستقلاب المُعتَبَر لمثل هذه الأدوية أثناء المُرور المُفَرَّد لها من خلال جدار المعى gut والكبد (على نحو رئيسي). ويعد هذا ملمحاً هاماً لطريق الفم، وقد يصل مقدار قليل يتراوح ما بين 10 - 20% من الدواء الأم إلى الدوران المجموعي دون تبدل unchanged. وعلى النقيض من هذا، يتوافر 100% من الدواء مجموعياً عندما يُعطى داخل الوريد. ويتعرَّض المريض إلى تراكيز أعلى، ولكن مع تأثير أكثر مما يمكن تكهّنه. وعندما يُنتج الدواء مستقلبات فعّالة، فقد لا تكون الفروق بالجرعات على قدر ما يتوقَّع بالاعتماد على فروق التركيز البلازمي للدواء الأم بعد الإعطاء الوريدي أو الفموي. وبعد وجود الدواء في الدوران المجموعي، يخضع حوالي 20% منه إلى عمليات الاستقلاب الكبدي في كل دورة بغض النظر عن طريق الإعطاء المستعمل، ويعادل هذا نسبة الناتج القلبي cardiac output التي تمر في الكبد.

وعلى قدر درجة فروق الإزالة (الإطراح) elimination قبل المجموعة بين الأدوية وبين الأفراد، تُضاف ظاهرة الإزالة بالمرور الأول إلى اختلاف variation التراكيز البلازمية المجموعية، ولاسيماً في الاستجابة البدئية للأدوية الخاضعة لهذه العملية الحرائكية. ويمكن إنقاص الإزالة قبل المجموعة وزيادة التوافر البيولوجي بتناول جرعة مفرطة overdose من الدواء؛ وهذا قد يفسر البدء onset السريع لسمية الأدوية المضادة للذهان antipsychotic drugs، التي يخضع الكثير منها للإزالة بالمرور الأول.

تتضمّن الأدوية ذات الإزالة الهامة قبل المجموعة ما يلي:

المسكنات Analgesics	محصرات المُستقبلة الأدرينية Adrenoceptor blockers	غير ذلك
ديكستروبروبوكسيفين dextropropoxy phene	لابيتالول labetalol	كلوميثيازول clomethiazole
مورفين morphine	بروبرانولول propranolol	كلوربرومازين chlorpromazine
بنزازوسين pentazocine	ميثوبرولول metoprolol	ثنائي نترات الإيزوسوربيد isosorbide dinitrate
بيثيدين pethidine	أوكسبرينولول oxprenolol	نورتريبتيلين nortriptyline

ulceration (أقرص كلوريد البوتاسيوم ذات الإطلاق المديد sustained - release وكذلك أقرص الدوكسي سيكلين doxycycline)، ولاسيما عند المسنين الواهنين feeble elderly والمصابين بتضخم أذين أيسر enlarged left atrium يرتطم بالمريء¹¹.

مزاييا التأثير في المعى For effect in the gut هي وُضِع الدواء عند مَقَرِّ فعله (النوميسين، وطارادات الديدان anthelmintics)، ويمكن أن يكون التركيز الموضعي للأدوية اللامتنصة أعلى من التركيز المأمون في الدم.

أما المساوئ فهي احتمال تَفَاوُت توزع الدواء، وإصابة كامل نخانة الجدار المعوي في بعض أمراض المعى (الزحار العصوي bavillary dysentery الوخيم، والتيفي typhoid) وقد تحتاج إلى تركيز دموي فعال (وتراكيز لُمعية luminal أيضاً).

الطريق تحت اللسان أو الطريق الشدقي للتأثير المجموعي
Sublingual or buccal for systemic effect

المزايا هي الحصول على تأثير سريع، مثل إعطاء ثلاثي نترات الغليسيريل glyceryl trinitrate كبتخاخ ضبوبي aerosol spray، أو كأقرص تحت اللسان التسي يمكن مضغها لإعطاء مساحة سطحية أكبر للمحلول. وإن لفظ القرص خارج الفم يُنهي التأثير.

أما المساوئ فهي عدم الملائمة للاستعمال المتكرر وتهيج irritation الغشاء المخاطي والإلحاح salivation الزائد المُعَرِّز للابتلاع swallowing، مما يَنْقُص المزايا بالإزالة قبل المجموعية عن طريق جانبي.

شوهدت تُشَرِّق choke أثناء شربها. وبين الاستقصاء وجود جيب بلعومي pharyngeal pouch مملوء بالأقرص tablets والحافظ capsules. وتيسر ضَبْط ضغطها الدموي على إثر نزع ذلك الجيب. Birch D J, Dehn T C B 1993 Britich Medical Journal 306: 1012

¹¹ ينبغي تناول الأشكال الصيدلانية الجرعية الصلبة الكلاسيكية بوضعية الوقوف متبوعة بتناول 150 مل من الماء (كوب شاي)؛ يُضَغَّف مرور الدواء حتى بوضعية الجلوس (الضغط داخل البطن أعلى). ينبغي على الأقل إخبار المرضى الجلوس وتناول 3 أو 4 أضعاف سعة الفم من الماء (سعة الفم mouthful = 30 مل) أو كوب مملوء cup ful بالماء. إذ لا يعرف بعض المرضى أن عليهم تناول الماء أصلاً.

تُنَقِّص الإزالة بالمرور الأول ويزاد التوافر المجموعي في تشمع الكبد الوخيم sever hepatic cirrhosis المصحوب باختلال وظيفة الخلية الكبدية ونشوء قنوات محوَّلة chunting للدم إلى الدوران المجموعي من دون المرور من خلال الكبد. ينتج عن هذه التبدلات زيادة الأرجحية في استجابة مبالغ بها تجاه الجرعات الطبيعية من الأدوية ذات التصفية clearance الكبدية المرتفعة، وسمية صريحة أحياناً.

وتعمل الأدوية التسي تُبدي ظاهرة المرور الأول الكبدية هذا الأمر وذلك بسبب سرعة استقلالها به. لهذا يُعَدَّ معدَّل إيتاء الدواء إلى الكبد، أي جريان الدم، المحدد الرئيسي لاستقلابه. يُستَقَلَّب الكثير من الأدوية الأخرى بصورة كاملة في الكبد ولكن بمعدَّل أبطأ ولذا لا يُعَدَّ الفقدان بسبب المرور الأول في الكبد هاماً. لا تحتاج الجرعة المحقونة من هذه الأدوية للإلتصاف في حساب الإزالة قبل المجموعية وتتضمن مثل هذه الأدوية الديازيبام diazepam، والفينيتوين phenytoin، والثيوفيللين theophylline، والوفارين warfarin.

مزاييا الإعطاء المعوي ومساوئه

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF
ENTERAL ADMINISTRATION

من خلال البلع By swallowing

تُعَدُّ مزايا التأثير المجموعي For systemic effect ملائمة ومقبولة.

إن المساوئ هي أرجحية تأجيل الامتصاص، وإنقاصه أو حتى تخسينه بعد الطعام أو إبطائه أو جعله لا منظم irregular بعد الأدوية التسي تثبط حركية المعى gut (مضادات المוסكارين antimuscarinic، والأفيون opioid). وتُعَدُّ الفروق في الإزالة قبل المجموعية سبباً في اختلاف تأثير الدواء بين المرضى. لا تُمتَصَّ بعض الأدوية (جنتاميسين) ويتحطم بعضها في المعى (الأنسولين، أو أكسيتوسين oxytocin، وبعض البنسيلينات). يمكن للأقرص المأخوذة مع كمية قليلة جداً من السائل وفي وضع الاستلقاء أن تستقر في المريء oesophagus ويتأجل امتصاصها¹⁰ وقد تسبب التقرح

¹⁰ تبين فشل امرأة في الاستجابة للمداواة المضادة لفرط ضغط الدم عندما

الإعطاء المستقيمي Rectal administration

للتأثير الجموعي For systemic effect (تحميل أو محاليل).

تملك مخاطية المستقيم إمداداً غنياً بالدم واللمف lymph، وتُعدّ متطلبات الجرعة عموماً كمتطلبات الاستعمال الفموي نفسه أو أكثر قليلاً. تدخل الأدوية إلى الجهاز البابسي portal على نحو رئيسي، ولكن يمكن للأدوية الخاضعة للإزالة الكبدية بالمرور الأول التهرب من ذلك عندما تُمتص من المستقيم الأسفل الذي ينزح مباشرة إلى الدوران الجموعي. وهكذا تعتمد درجة الإزالة قبل المجموعة على التوزع ضمن المستقيم ولا يمكن التكهّن بأسلوبه.

تكون مزاي الإعطاء المستقيمي بإمكانية إعطاء الدواء المهيج irritant للمعدة بواسطة تحميلة suppository (الأمينوفيللين، والاندوميثاسين)؛ وتُعدّ الطريق مناسباً في القيء vomiting، وداء الحركة motion sickness، والشقيقة migraine أو عند عدم ممكّن المريض من البلع swallow أو عند فقدان التعاون (التركين sedation عند الأطفال).

إن مساوئ الإعطاء المستقيمي نفسية إذ يرتبك المريض من هذا الطريق أو قد يحبه كثيراً جداً وقد يحدث التهاب مستقيمي مع الاستعمال المتكرّر ولا يمكن التعويل على الامتصاص، ولا سيما مع امتلاء المستقيم بالبراز.

للتأثير الموضعي For local effect، مثلاً: يعد استعمال الإعطاء المستقيمي واضحاً في التهاب المستقيم proctitis أو التهاب القولون colitis.

أظهر المسح survey في المملكة المتحدة أن نسبة "جوهرية" من المرضى لم تنزع الغلاف قبل إدخال التحميلة.

المزايا والمساوئ في الإعطاء حقناً

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF PARENTERAL ADMINISTRATION

(للتأثير الجموعي والموضعي)

داخل الوريد (البلعة أو التسريب)

Intravenous (bolus or infusion)

تحقن البلعة الوريدية i.v.bolus، أي، الحقنة السريعة،

التي تُعبّر إلى الدوران حيث تُخفف بالتدريج؛ وتؤتسى بصورة رئيسية إلى الأعضاء ذات جريان الدم العالي (الدماغ، الكبد، القلب، الرئة، الكليتان).

تكمّن المزايا في الإعطاء داخل الوريد بالتأثير السريع والتركيز الدموي الذي يمكن التكهّن به بقوة ويسمح طريق الوريد بالتعديل السريع للجرعة، وقد يوقف الإعطاء العاجل عند حدوث تأثيرات غير مرغوبة أثناء الإعطاء. يناسب هذا الطريق إعطاء الأدوية غير المحتصة من المعى أو المهيجة جداً (العوامل المضادة للسرطان) عند إعطائها بالطرق الأخرى.

أما المساوئ فتكمّن في خطر الإعطاء السريع، إذ قد يرتفع التركيز البلازمي بمعدل تكون معه الآليات الطبيعية للتوزع والإزالة متسارعة. تؤثر بعض الأدوية أثناء زمن دوران الذراع - اللسان (والدماغ) وهو 13 ± 3 ثواني؛ ويبدو أن حقن معظم الأدوية على مدى 4 - 5 أضعاف زمن الدوران يكفي لتجنب التراكيز البلازمية الزائدة. ينجم الخثار thrombosis الوريدي الموضعي. الذي يكون التسريب المطوّل مسؤولاً عنه ومع جرعات البلعة للمستحضرات المخرّشة، ومثال ذلك، الديازيبام diazepam، أو مكونات الجسيمات المجهرية microparticulate لسوائل التسريب، ولا سيما عند استعمال الأوردة الصغيرة. كما تُعدّ عدوى infection القثطار داخل الوريد والخثرات الصغيرة على ذروته اختطاراً أثناء التسريبات المطوّلة.

الحقن العضلي Intramuscular injection

إن الجريان الدموي في عضلات الذراع العلوية أكبر منه في الكتلة الألوئية gluteal والفخذ thigh، ويزداد مع التمرين الفيزيائي. (عادةً لا تكون هذه التأثيرات مهمة، ومع ذلك فقد نشأ اضطراب خارج هرمي extrapyramidal disorder لدى أحد لاعبي كرة القدم قرب نهاية الشوط بعد إعطائه حقنة عضلية من فينوثيازين المديد الإطلاق sustained-release phenothiazine، والسبب المفترض هو امتصاص الدواء السريع).

إن الموثوقية reliable إحدى مزايا هذا الطريق ويعد مناسباً لإعطاء الأدوية المهيجة irritant، ويمكن استخدام مستحضرات

الطريق سِمَة الاستعمال في التبييض أو التخدير العام general anaesthesia منذ أيامه الأولى. يُعدّ الاعطاء الذاتي عملياً. وتوفّر الضبوبات aerosols والمساحيق powder تركيزاً موضعياً عالياً من أجل الفعل على القصبات bronchi، وتغيير التأثيرات المجموعية إلى حدّها الأدنى.

أما مساوئ الاستنشاق فتكمن في الحاجة لأداة خصوصية (يجد بعض المرضى الضبوبات المضغوطة صعوبة الاستعمال على الوجه الأفضل)، وقد يسبب الدواء التهيج للمريض الواعي. وقد تسبب القصبات المسدودة (سدادات مخاطية في الربو) فشلاً علاجياً.

التطبيق الموضعي Topical application

للاستعمال الموضعي، ومثال ذلك، الجلد، والعين، والرقبة، والقناة الشرجية، والمستقيم، والمهبل vagina. تكون المزايا بتوفير تركيز موضعي مرتفع دون تأثير مجموعي (عادة¹²).

أما المساوئ فهي إمكانية حدوث الامتصاص، ولا سيما بوجود قهقك نسيجي بحيث ينتج تأثير مجموعي، ومثال ذلك، الستيرويدات الكظرية والنيوميسين على الجلد، والأتروين على العين. وقد يسبب الإعطاء العيني ocular محصرات المستقبل الأدرينية - البيتا β تأثيرات مجموعيه (تحوّل عن أي إزالة بالمرور الأول) وتُعدّ مثل هذه القطرات العينية مضادة استطباب لمرضى الربو أو المرض الرئوي المزمن¹³. وثمة أدبيات

المدخّر depot (مضادات الدهون، ومانعات الحمل الهرمونية) بفواصل شهرية أو أطول. إنّ الامتصاص مع الحقن العضلي أسرع من الامتصاص بعد الحقن تحت الجلد بكثير (تُمتصّ المستحضرات الذوّابة في خلال 10 - 30 دقيقة).

أما مساوئ هذه الطريق فهي عدم قابلية الإعطاء الذاتي، وقد يكون مؤلماً، ولا يمكن نزع المستحضر المدخّر depot formulation إذا ما حدثت تأثيرات ضائرة.

الحقن تحت الجلد Subcutaneous injection

تكمن مزايا هذا الطريق في معوليته وقابليته للإعطاء الذاتي.

أما مساوئه فهي الامتصاص الضعيف عند وجود الفشل أو القصور الدوراسي المحيطي. ويمكن أن يسبب إعادة الحقن في مقر واحد ضموراً شحمياً lipatrophy، مُسبباً امتصاصاً مضطرباً (أنظر الأنسولين).

من خلال الاستنشاق By inhalation

على شكل غاز As an gas، ومثال ذلك، المبتجات أو المخدرات الطيارة volatile anaesthetics.

كضبوب As a aerosol، ومثال ذلك، موسعات القصبات الناهضة للمستقبلة الأدرينية - البيتا β. تُعدّ الضبوبات حسيمات مُعلّقة في غاز، وهي صغيرة بما يكفي لبقائها في المعلق suspension مدةً طويلة بدلاً من تنفّلها السريع بتأثير الجاذبية؛ قد تكون الحسيمات سائلة (ضباب) أو صلبة (دخان).

كمسحوق As a powder، ومثال ذلك، كروموجلوكات الصوديوم sodium cromoglicate. ويُعدّ حجم الجسم وسرعة الجريان هامان. تُحشّر معظم الحسيمات ذات القطر الأعلى من 5 ميكرومتر في المناطق التنفسية العلوية؛ وتصل الحسيمات التي يقارب قطرها 2 ميكرومتر إلى القصبيات bronchioles النهائية؛ وتُزفّر النسبة الكبيرة من الحسيمات الأقل من ميكرومتر. تتناقص سرعة جريان الهواء بدرجة لا بأس بها مع ازدياد تفرّع القصبات، مما يعزّز ترسب الدواء محيطياً.

تكمن مزايا الاستنشاق في القدرة على التناول السريع للأدوية الغازية أو إزالتها، معطبةً تضغطاً دقيقاً مما يكسب هذا

¹² حكاية محديرية: بُلغ عن إصابة رجل كبير عمره 70 عاماً بتضخّم ثدي أيسر فحُصّ لاستئصال الثدي mastectomy؛ وبين الفحص الهيستولوجي وجود التثدي الحميد benign gynaeomastia. وبعد عشرة أشهر تضخّم الثدي الأيمن. وكانت اختبارات الوظيفة الصّماءية endocrine طبيعية لكن المريض نفسه تأثر بحقيقة أن زوجته كانت تستخدم كريماً مهلياً (يحتوي 0.01% دينستروال dinestrol) مبدئياً من أجل التهاب المهبل الضموري atrophic vaginitis ولكنه استعمل مؤخراً لتسهيل الاتصال الجنسي مرتين إلى ثلاث مرات أسبوعياً. وقد ألغى التعرض لهذا الكريم بعد افتراض أن الامتصاص القضبيسي penile للاستروجين كان مسؤولاً عن هذا الاضطراب في الثدي. ومن ثم زال ثدي الرجل gynaeomastia في الثدي المتبقّي Di Raimondo C V et al 1980 New English Journal of Medicine 302: 1089

¹³ يمكن لقطرتين من محلول التمولول 0.5%، قطرة لكل عين، أن تعادل 10

ويرتبط جزء آخر مع بروتينات البلازما وآخر مع النسيج. وكثيراً ما يكون التوزع متفاوتاً لأدوية قد ترتبط انتقائياً مع بروتينات البلازما أو النسيج أو تتوضع ضمن أعضاء مخصوصة. ويؤثر مقررَ توزع الدواء على تأثيره بوضوح، ومثال ذلك، كون الدواء يعبر الحائل الدموي الدماغي ليدخل الدماغ؛ ويؤثر كذلك المدى وقوة تأثير الارتباط بالبروتين أو النسيج (الدواء المخزون) على الزمن الذي يستغرقه الدواء في الجسم ومدة تأثيره بالنتيجة.

يُنَاقَش الآن توزع الدواء، وتقدير كميته وتطبيقاته السريرية.

حجم التوزع DISTRIBUTION VOLUME

حجم توزع الدواء هو الحجم الذي يبدو أن الدواء يتوزع فيه (أو يتطلبه) إذا كان التركيز خلال الجسم معادلاً للتركيز في البلازما، أي، كما لو كان الجسم حيزاً مفرداً.

إن طراز التوزع من البلازما إلى سوائل الجسم الأخرى والنسج مُميزٌ لكل دواء يدخل الدوران، وهو يختلف بين الأدوية. وتتطلب المعلومات الدقيقة عن تركيز الدواء الواصل إلى النسيج والسوائل المختلفة عينات خزعية biopsy، وعادة ما لا يتوفر ذلك للبشر لأسباب مفهومة (مع أن التصوير المقطعي tomography ذا الإصدار الموجب يُعدّ سبباً في الحصول على معلومات مشابهة¹⁵). وما يمكن اعتيانه سريعاً في البشر هو بلازما الدم، ويعطى تركيز الدواء فيها حساباً عن الجرعة، ويعد قياساً عن ميل الدواء للبقاء في الدوران أو التوزع من البلازما إلى النسيج. فيعدّ حجم توزع الدواء صغيراً عندما

¹⁵ يُستبدل النظير المشع isotope المصدر للبيزيترون في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) positron emission tomography، ومثال ذلك، الأكسجين ¹⁵O، الذي يُستبدل بذرة ثابتة دون تعديل السلوك الكيميائي للجزيء. وتعد جرعة الإشعاع radiation منخفضة جداً ولكن يمكن تصويرها بالتصوير المقطعي باستعمال مكشافات ومأخذ - مُضخّنة ضوئياً photomultiplier - scintillator detectors. يمكن استعمال تقنية PET لرصد تأثيرات الأدوية على الاستقلاب في الدماغ، ومثال ذلك، أطوار "التشغيل on" و"الانكفاء off" في الباركنسونية ومما تطبيقات كثيرة أخرى.

مكثفة عن هذا الموضوع تتصف بتعابير مثيرة للدهول من إمكانية حدوث التأثيرات الخطيرة، وحتى المميتة.

من أجل التأثير المجموعي For systemic effect تُطلق نظم الإيتاء بطريق الأدمة Transdermal delivery systems (TDS) الدواء خلال غشاء مُضبط المعدل rate-controlling membrane إلى الجلد ومن ثم إلى الدوران المجموعي. وكثيراً ما يتجنّب تموجات التركيز البلازمي المترابط مع طرق إعطاء الدواء الأخرى، التي تحدث مع الإزالة بالمرور الأول في الكبد. يمكن إعطاء ثلاثي نترات الغليسيريل Glyceryl trinitrate والمعالجة التالية للإياس إعاضة الهرمون postmenopausal hormone replacement therapy بهذا الطريق على شكل لركة لاصقة sticking plaster على الجلد¹⁴ أو كمرهم (ثلاثي نترات الغليسيريل). وقد يُستعمل بخاخ أنفي يحتوي السوماتريبتان sumatriptan لعلاج الشقيقة migraine.

التوزع Distribution

يجب أن يؤخذ الدواء في الدم وفي أحياء compartments الجسم الأخرى عندما يُطلب أن يعمل الدواء خلال الجسم أو يصل إلى عضو غير متاح بالإعطاء الموضعي. تتوزع معظم الأدوية على نحو واسع، فيذوب جزء منها في ماء الجسم،

ميلي غرام عن طريق الفم.

¹⁴ ولكن قد يكون لنظم الإيتاء بطريق الأدمة TDS نتيجة غير متوقعة، فقد تنتزع اللركة اللاصقة من مكانها على نحو غير إرادي، وقد تجد طريقها إلى شخص آخر. ولقد لُصّ أب مصاب بفرط ضغط الدم صباح أحد الأيام ولاحظ فقدان لصقة الكلونيدين clonidine من على ذراعه العلوي. ولم يجدها فطليّ لصقة جديدة. وقد قضى طفله في الشهر التاسع، الذي كان قد أخذ إلى سرير والده أثناء الليل لاحتياجه للراحة، يوماً مُهيجاً irritable وناقص النشاط، ورفض الطعام، لكنه شرب وتبول أكثر من المعتاد. وقد اكتشفت رقعة الكلونيدين المفقودة على ظهره أثناء تحضره للحمام. ولاشك أن هذا حادث عرضي، ولكن الطفل يُسرّ أيضاً بزخرفة اللصقة، ويعني احتمال التسمم من سوء الاستعمال، أو رمي اللصقات الدوائية أو الجديدة منها (مثال ذلك، الأفيون القوي، المستخدم في الرعاية الملطّقة) أنه ينبغي حفظ هذه اللصقات الدوائية والتخلص منها بحرص يعادل حرص التعامل مع المستحضرات الفموية (Reed M T et al 1986 New England Journal of Medicine 314:1120).

ترتبط مع النسج خارج الوعائية بقوة، أضعافاً كثيرة من حجم الجسم الإجمالي.

حجم التوزع هو حجم السائل الذي يظهر فيه الدواء متوزعاً بتركيز معادل للتركيز في البلازما.

توضّح القائمة في (الجدول 2.7)، مجالاً من أحجام التوزع الظاهرية. وقد طُبِعَت أسماء المواد التي تتوزع ضمن الفضاءات الفيزيولوجية (واستخدمت للقياس) بحرف مائل *italics*.

الدواء	حجم التوزع	الدواء	حجم التوزع
زرقة إيفانس <i>Evan blue</i>	3 (حجم البلازما)	أتينولول	77
هيارين	5	ديازيپام	140
أسبرين	11	بيثيدين <i>pethidine</i>	280
إنولين <i>inolin</i>	15 (الماء خارج الخلوي)	ديجوكسين	420
جنتاميسين	18	نورتريتيلين	1000
فروسميد <i>frusemide</i>	21	دوثيپين <i>dothiepin</i>	4900
أموكسيسيلين	28	كلوروكين	13000
أنتيبيرين <i>antipyrine</i>	43 (ماء الجسم الإجمالي).		

يحدث توزّع إنتقائي *Selective distribution* ضمن الجسم بسبب الألفة *affinity* الخصوصية بين أدوية خصوصية ومكونات الجسم الخصوصية. يرتبط كثير من الأدوية مع البروتينات في البلازما؛ ترتبط الفينوتيازينات *phenothiazines* ويرتبط الكلوروكين *chloroquine* مع النّسج التي تحتوي الميلانين *melanin*، وتتضمن الشبكية *retina*، ممّا يوضح

¹⁷ يشيع استعمال الأتار Litres لكل كيلو غرام، لكنها تعطي تصوراً أقل حيوية من تطبيق المصطلح "ظاهري *apparent*"، مثل الكلوروكين *chloroquine*.

يبقى معظمه في البلازما؛ ويعد حجم توزع الدواء كبيراً عندما يوجد في النسج الأخرى على نحو رئيسي.

تعد مثل هذه المعلومات مفيدة سريرياً. ضع بالحسبان فرط جرعة الدواء *overdose*. حيث تُعد إزالة الدواء بوساطة الديال الدموي *haemodialysis* جهداً نافعاً فقط عندما توجد النسبة الكبيرة من حمل *load* الجسم الإجمالي في البلازما، ومثال ذلك الساليسيلات *salicylate* ذات حجم التوزع الصغير؛ لكن الديال الدموي لا يُعد معالجة مناسبة لفرط جرعة الدوثيپين *dothiepin* ذات حجم التوزع الضخم. وتعد هذه الأمور من العموميات على كل حال، ويجب حساب حجم التوزع بدقة عندما تكون معرفته ذات قيمة عملية.

يعد مبدأ إنجاز حجم التوزع أساسياً باستعمال صباغ *dye* لإيجاد حجم حاوية مملوءة بالسائل. إن تقسيم وزن الصباغ المضاف على تركيز الصباغ بعد إكمال المزج، يعطي حجم توزع الصباغ، وهو حجم الحاوية. ويمكن تعيين حجم توزع الدواء في الجسم على نحو مشابه بعد إعطاء بلعة وريدية مفردة، عبر تقسيم الجرعة المعطاة على التركيز الذي أُبْحِرَ في البلازما¹⁶.

نتيجة لهذا الحساب، قلّما يتطابق حجم التوزع مع فضاء الجسم الفيزيولوجي مثل الماء خارج الخلوي *extracellular* أو ماء الجسم الإجمالي، لهذا يُعدّ قياساً للحجم الذي يشغله الدواء في الظاهر بمعرفة الجرعة المعطاة والتركيز البلازمي المنحَز وبافتراض وجود التركيز نفسه في الحجم الكامل. ولذا عادة ما يُشار له بحجم التوزع الظاهري *apparent distribution volume*. وفي الحقيقة، يُعدّ حجم التوزع الظاهري المستند إلى التركيز البلازمي المنخفض الناتج عن بعض الأدوية التي

¹⁶ تبرز المشكلة بوضوح في حالة عدم ثبات تركيز البلازما ولكنه يهبط بعد حقن البلعة *bolus*. وللتعامل مع هذا، نستفيد من حقيقة أن العلاقة بين لوغاريتم تركيز البلازما والزمن بعد الجرعة الوريدية المفردة تكون خطأ مستقيماً. يُمدّد خط العلاقة بين لوغاريتم التركيز والزمن رجوعاً إلى الزمن صفر فيعطي تركيز البلازما النظري في لحظة إعطاء الدواء. ويُفترض أن الدواء يتوزّع على نحو مفاجئ وموحد ضمن حيز *compartment* واحد وهو حجم التوزع. تُميّز هذه الآلية الأدوية على نحو مفيد وفقاً لمدى بقائها في الدوران أو توزعها خارجاً، على الرغم من أنها آلية زائفة كما يبدو.

قد يُحوّر المرض **Disease** ارتباط البروتين بالأدوية إلى مدى له علاقة سريرية كما يُظهر (الجدول 3.7). ففي الفشل الكلوي المزمن *chronic renal failure* يعدّ نقص ألبومين الدم *hypoalbuminaemia* واحتباس *retention* نواتج الاستقلاب التي تتنافس على مقرّات الارتباط، مسؤولان عن نقصان ارتباط البروتين بالأدوية. وتعدّ الأدوية الحمضية المرتبطة بقوة بالبروتين هي الأكثر تأثراً، ومثال ذلك، الفينيتوين *phenytoin*، ولابدّ من الحرص الخاصّ عند بدء جرعة لمثل هذه الأدوية أو عند تحويلها لدى مرضى الفشل الكلوي (أنظر أيضاً وصف الأدوية في المرض الكلوي).

الجدول 3.7: أمثلة عن ارتباط الأدوية مع بروتينات البلازما وتأثيرات المرض.	
الدواء	% غير المرتبط (الحرّ)
وارفارين	1
ديازيبام	2 (6% في مرض الكبد)
فروسيמיד <i>frusemide</i>	2 (6% في المتلازمة الكلّائية)
(<i>furosemide</i>)	(<i>nephrotic syndrome</i>)
تولبوتاميد <i>tolbutamide</i>	2
كلوفيرات <i>clofibrate</i>	4 (11% في المتلازمة الكلّائية)
أميتريبتيلين <i>amitriptyline</i>	5
فينيتوين <i>phenytoin</i>	9 (19% في المرض الكلوي <i>renal disease</i>)
تريامترين <i>triamterene</i>	19 (40% في المرض الكلوي)
تريمثوبريم <i>trimethoprim</i>	30
ثيوفيلين <i>theophylline</i>	35 (71% في مرض الكبد)
مورفين	65
ديجوكسين	75 (82% في المرض الكلوي)
أموكسيسيلين	82
إيثوسكسيميد <i>ethosuximide</i>	100

يؤدي مرض الكبد المزمن أيضاً إلى نقص ألبومين الدم وزيادة المواد الداخلية المنشأ *endogenous* مثل البيليروبين *bilirubin* الذي يمكنه التنافس على مقرّات الارتباط على البروتين. وينبغي استخدام الأدوية الشديدة الارتباط بالبروتين عادةً بحذر خاصّ، والحذر من التركيز الحرّ الزائد للديازيبام *diazepam*، والتولبوتاميد *tolbutamide* والفينيتوين *phenytoin*

حدوث اعتلال الشبكية *retinopathy*. وقد تتركز الأدوية أيضاً انتقائياً في نسيج خاصّ بسبب آليات النقل المتخصصة، مثل اليود *iodine* في الدرقية *thyroid*.

الارتباط مع بروتينات البلازما والنسج

PLASMA PROTEIN AND TISSUE BINDING

تجول الكثير من المواد الطبيعية في أنحاء الجسم حرّة *free* جزئياً في ماء البلازما وترتبط جزئياً مع بروتينات البلازما؛ تتضمن هذه المواد الكورتيزول، والثيوكسين، والحديد *iron*، والنحاس *copper* والنواتج الثانوية *byproducts* للاستقلاب الفيزيولوجي المتوسط في حالة الفشل الكبدي *hepatic* أو الكلوي *renal*. وتجول الأدوية أيضاً بحالاتها المرتبطة بالبروتين *protein-bound* والحرّة *free*، وتكمن الأهمية في أن الجزء الحرّ *free fraction* هو الفعّال فارماكولوجياً بينما يُعدّ المكوّن المرتبط بالبروتين مستودعاً للدواء غير فعّال في حالته المرتبطة. وتكون الأجزاء الحرّة والمرتبطة في توازن حيث يُحلّ الدواء المتحرّر من الجزء المرتبط محلّ الدواء الحرّ المزال من البلازما بواسطة الاستقلاب، والدياليز *dialysis* والاطراح *excretion*.

يُعدّ الألبومين *Albumin* البروتين الرابط الرئيسي لكثير من المواد الطبيعية والأدوية. وتملك بنيته المعقدة شحنة سالبة في باء *pH* الدم وقدرة قوية، مع ألفة *affinity* منخفضة (ضعيفة) للكثير من الأدوية القاعدية *basic*، أي يرتبط مع الكثير من الأدوية ولكن سرعان ما تُحرّر. يربط مقرّان خصوصيان على جزيء الألبومين الأدوية الحمضية *acidic* مع ألفة قوية ولكن هذين المقرّين قدرة منخفضة. وعموماً لا يُحبّذ إشباع *saturation* مقرّات الارتباط على بروتينات البلازما في الجرعات المستخدمة لمعظم الأدوية.

تتضمّن بروتينات الارتباط الأخرى في الدم البروتين الشحمي *lipoprotein* والبروتين السكري الحمضي - الألفا *α₁-acid glycoprotein*، ويحمل كلاهما الأدوية القاعدية مثل الكينيدين، والكلور برومازين، والإيمبرامين *imipramine*. ولمثل هذا الارتباط تطبيقات في رصد الدواء العلاجي وفقاً للتركيز البلازمي. يرتبط الثيوكسين والهرمونات الجنسية في البلازما مع غلوبولينات نوعية *specific globulins*.

انقاص الذوبانية في الشحم

REDUCING LIPID SOLUBILITY

تميل التفاعلات الاستقلابية إلى جعل جزيء الدواء أكثر ذوباناً في الماء بالتدريج مما يُحَيِّدُ إزالته في البول.

نشأت الإنزيمات المُستَقبَلة للدواء أثناء التطور evolution لجعل الجسم مستعداً للمواد الذوابة في الشحم كمرَكبات الهيدروكاربون hydrocarbons، والستيرويدات والقلوانيات alkaloid، المأكولة مع الطعام¹⁸. وقد تدوم بعض الكيساريات البيئية على نحو غير مُعَيَّن في ترسباتنا الدهنية fat deposits، مثال، الديكوفان (DDT) dicophane، مع عقاقيل cones- quences غير معروفة حتى الآن.

تبديل الفعالية البيولوجية

ALTERING BIOLOGICAL ACTIVITY

عادةً ما تكون النتيجة النهائية للاستقلاب إبطالاً للفعالية البيولوجية، ولكن قد يكون للخطوات ما بين الفعالية البيولوجية وإبطائها، العقاقيل التالية:

1. تحويل المادة الفعالة فارماكولوجياً إلى غير فعالة: ويطبَّق هذا على معظم الأدوية.
2. تحويل المادة الفعالة فارماكولوجياً إلى مادة فعالة أخرى: ولهذا أثر في إطالة فعل الدواء.

الدواء الفعال	المستقلب الفعال
أميتريبتيلين amitriptyline	نورتريبتيلين nortriptyline
كودين codeine	مورفين morphine
كلوروكين chloroquine	هيدروكسي كلوروكين hydroxchloroquine
ديازيبام diazepam	أوكسازيبام oxazepam
سبيرونولاكتون cypionolactone	كانرينون canrenone

3. تحويل المادة العاطلة أو غير الفعالة inactive فارماكولوجياً إلى مادة فعالة، أي، طلائع الأدوية prodrugs؛ قد يمنح التأثير حسنةً أو سيئة. (ولذا تتبع العملية البند الأول السابق).

الذي تَبَيَّنَ عند مرضى هذه الحالة (أنظر أيضاً وصف الأدوية في مرض الكبد).

ثمّة قائمة بالنسب المثوية للدواء الحرّ، غير المرتبط أي الفعال فارماكولوجياً، في (الجدول 3.7)، لتوضيح مجال التبدلات من خلال المرض، ونسبة هذه التبدلات في بعض الحالات المرضية المحددة. قد تتأثر الأدوية تأثيراً تنافسياً على مقرات ارتباط بروتينات البلازما كما سيأتي.

الارتباط مع النسيج Tissue binding تتوزع بعض الأدوية توزعاً سريعاً إلى نواحي من الجسم غير البلازما، كما تُظهر النظرة على (الجدول 2.7)، ويتضمن ذلك كثيراً من الأدوية الذوابة في الشحم، التي قد تدخل مخازن الدهن fat، ومثال ذلك، معظم مركبات البنزوديازيبين ben-zodiazepines، والفيراباميل verapamil واللغوكاين lingo-caine. ويُعرف القليل عن النسيج الأخرى، ومثال ذلك، العضل muscle، مقارنةً مع الارتباط بروتينات البلازما بسبب عدم إمكانية الحصول على عينات نسيجية إلاً بواسطة الخزعة الباضعة invasive biopsy، ولكن يؤجل الارتباط الشديد بالنسيج الإطراح elimination من الجسم ويُعلَّل العمر النصف الطويل للكلوروكين والأميودارون amiodarone. قد تكون الإزاحة displacement من مقرات الارتباط بالنسيج آلية للتأثر الحرائكي.

الاستقلاب Metabolism

يعامل الجسم معظم الأدوية كمواد غريبة (أجنبية بيولوجياً xenobiotics) وتُعد موضوعاً لآلياته المختلفة في التغلب على المتطفلات intruders الكيميائية. يُعدّ الاستقلاب مصطلحاً عاماً للاستحالات trans-formations الكيميائية التي تحدث ضمن الجسم وتُبدِّل العمليات الاستقلابية الأدوية بطريقتين رئيسيتين هما:

- إنقاص الذوبانية في الشحم lipid.
- تبديل الفعالية البيولوجية.

¹⁸ تفقد الأسماك مواد ذوابة في الشحم من خلال الغلاصم gills. فلا تحتاج لملل هذه الإنزيمات الاستقلابية الفعالة وهي لم تخر عليها أصلاً.

المركبات. ويُعد بروتين الهيم haem، السيتوكروم cyto-
P450 الإنزيم الأهم، ويقوم بدورٍ في عملية تريب
الأكسجين الجزيئي وتضمينه في جزيء الدواء، لتشكيل
مجموعة هيدروكسيل جديدة.

تُجمع الأشكال الكثيرة من إنزيمات السيتوكروم P450
(المُدعاة بنظائر الإنزيمات¹⁹ isoenzymes) في فصائل families
مُرمزة بالحروف CYP (من السيتوكروم cytochrome P450)
متبوعة بأعداد. وتنتمي غالبية الإنزيمات المعينة بالاستقلاب
البشري إلى فصائل CYP1,2 و CYP3. وثمة تقسيم فرعي
ضمن هذه الفصائل مُرمزة بوساطة حرف كبير متبوع بعدد.
وتعد الفصيلة CYP3A الأهم عددياً، وتُكتف في الاستحالة
البيولوجية biotransformation لمعظم الأدوية، وفي الحقيقة،
تُعبّر expressed فصيلة CYP3A4 خارج الكبد وقد تكون
عاملاً هاماً يوضّح التوافر القموي الضئيل لكثير من الأدوية.
ويُعرف أكثر من 100 دواء كركائز substrates لفصيلة
CYP2D6، وأكثر من 60 دواء لفصيلة CYP2C9 وأكثر من
50 لفصيلة CYP2C19²⁰. يُحفز نظير إنزيم isoenzyme آخر
هو CYP2E1، تفاعلاً مُكتشفاً في استقلاب الكحول،
والباراسيتامول، والايسترايول oestradiol والإيثينيل
إيستراديول ethinyloestradiol.

وقد يوجد من كل هذه ما يعادل 200 نظير إنزيم منفصل
للسيتوكروم P450 ويُعلّل هذا عدم حاجتنا إلى امتلاك إنزيمات
جديدة لكل دواء موجود أو يُخلَق الآن. يُشفر encoded كل
إنزيم بوساطة مورث gene منفصل ويؤدي الاختلاف في هذه
المورثات إلى فروق بين الأفراد، وأحياناً كثيرة بين المجموعات
الإثنية ethnic، إلى فروق قابلية استقلاب الأدوية. ويرث
inherit الأشخاص المُميزون بتعدد الأشكال polymorphisms
قابلية منقوصة في استقلاب الأدوية الركيزة substrate وقد
تنتج السمية عندما تتراكم accumulate هذه الأدوية إذا

¹⁹ يُعدّ نظير الإنزيم isoenzyme واحداً من مجموعة الإنزيمات التي تُحفّر
التفاعل نفسه ولكنها تختلف في البنية البروتينية.

²⁰ Wolf C R, Smith G, Smith R L 2000, Pharma-
.cogenetics.British Medical Journal 320: 987-990

المادة غير الفعالة	المُنتَظَب (المستقلبات) الفعالة	التطبيق
بينوريلات benorilate	حمض الساليسيليك والباراسيتامول	إمكانية نقصان السمية المعدية
كوليالكاليفيرول cholecalciferol	1- ألفا - هيدروكسي - كوليالكاليفيرول 1- α -hydroxy- cholecalciferol	
سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide	4 - كيتو - سيكلوفوسفاميد 4 - keto - cyclophosphamide	
بيريندوبريل perindopril	بيريندوبريلات Perindoprilat	أقل اختطراً على نقص الضغط بالجرعة الأولى.
ليفودوبا levodopa	دوبامين dopamine	يمكن الليودوبا وليس الدوبامين عبور الحائل الدماغي.
سولينداك sulindac	سلفيد السولينداك sulindac sulphide	إمكانية نقصان السمية المعدية.
سلفاسالازين sulfasalazine	حمض 5-أمينوساليسيليك 5-aminosalicylic acid	
تيرفينادين terfenadine	فكسوفينادين fexofenadine	تسرع قلب مهتد للحياة عندما يُنبّط الاستقلاب (انظر لاحقاً).
زيدوفودين zidovudine	ثلاثي فسفات الزيدوفودين zidovudine triphosphate	

العمليات الاستقلابية

THE METABOLIC PROCESSES

يُعد الكبد إلى حد كبير العضو الأهم المُستَظَلَب للدواء،
رغم مساهمة عدد من النسج أيضاً، التي تتضمن الكلية،
والمعى gut، والرئة. والجلد. ومن المفيد التفكير باستقلاب
الدواء في طورين عريضين.

يُحدث استقلاب المرحلة الأولى phase 1 تبدلاً في جزيء
الدواء بوساطة الأكسدة oxidation، والاختزال reduction أو
ال حلمهة hydrolysis وعادةً ما يُدخل الاستقلاب فيه مقراً
فعالاً كيميائياً. قد يبقى المستقلب الجديد فعالاً بيولوجياً لكنه
يملك خصائص حرائكية مختلفة، مثل، العمر النصفى القصير.
تُعدّ الأكسدة أهم مجموعة مفردة هامة من التفاعلات،
ولاسيما التفاعلات الخاضعة لما يدعى إنزيمات الأكسدة
(الصغروية microsomal) المختلطة الوظيفية mixe-function،
التي يشير اسمها إلى قدرتها على استقلاب ضَرْب واسع من

اعتمدت إزالة الفعالية inactivation على نظير إنزيم isoenzyme خاص.

تُنتج أكسدة بعض الأدوية في المرحلة الأولى تشكيل إيبوكسيدات epoxides قصيرة العمر، تُعدّ مستقبلات متفاعلة reactive بقوة. وتعدّ الإيبوكسيدات هامة لإمكانية ارتباطها على نحو متعزّز العكس irreversibly من خلال روابط تساهمية covalent bonds مع مكونات الخلية؛ ويعدّ هذا بالواقع أحد الطرق الرئيسية في كون الأدوية سامة لنسج الجسم. وأما الغلوتاثيون glutathione الذي يعدّ بيتيداً ثلاثياً tripeptide يتوالّف مع الإيبوكسيدات، ويجعلها غير فعالة، فإن وجوده في الكبد يعدّ جزءاً من آلية دفاعية هامة تجاه الضرر الكبدي الناجم عن الهالوثان halothane والباراسيتامول.

يكتنف استقلاب المرحلة الثانية Phase II اتحاد الدواء مع أحد الجزيئات القطبية polar (الذوّابة في الماء) الداخلية المنشأ العديدة، التي هي نواتج متوسطة للاستقلاب، يُشكّل مركباً متقارناً conjugate ذواباً في الماء سرعان ما يزال عبر الكلية، أو في الصفراء bile إذا تعدّى وزنه الجزيئي 300. يشكل المورفين، والباراسيتامول والسالياسيلات متقارنات مع حمض الغلوكورونيك glucuronic acide (المشتقّ من الغلوكوز)؛ وتشكل الستيرويدات القموية المانعة للحمل مركبات سلفات sulphates؛ ويُوسّط acetylated الأيزونيازيد isoniazid، والفينيلزين phenelzine والدابسون dapsone. ويعدّ الاقتران مع جزيء أكبر قطبية أيضاً آلية تُزال بواسطتها المواد الطبيعية، مثل البيليرويين bilirubin على شكل غلوكورونيد glucuronide، والإيستروجينات oestrogens كسلفات sulphates؛ يُنهي استقلاب الطور II الفعالية الميولوجية على نحو ثابت تقريباً.

تحريض الإنزيم ENZYME INDUCTION

إن الآليات المتطورة في الجسم منذ ملايين السنين لأجل استقلاب المواد الغريبة تمكّنه من مواجهة التحديات البيئية الحديثة في تدخين التبغ، والملوثات الهيدروكربونية، ومبيدات الحشرات insecticides والأدوية. وتستجيب منظومات

الإنزيمات لدينا لفترات التعرض الزائدة عبر زيادة المقدار والفعالية، أي، أها تُحرّض induced؛ ثم تنقص إنتاج الإنزيم عندما ينتهي التعرض exposure. فعلى سبيل المثال، إن شرب الكحول الأول بعد فترة انقطاع، يمكن أن يكون له تأثير هام على السلوك. لكن الشرب المتناول نفسه في نهاية أسبوعين بشكل منتظم قد يمر دون ملاحظة لأن نشاط الأنزيم الكبدي للفرد قد ازداد (تحرّض) وهكذا يستقلب الكحول بسرعة أكبر وله تأثيرات أقل، أي يُكتسب التحمّل tolerance.

عادة ما يشترك تحريض المواد inducing substances ببعض الخصائص الهامة: فهي تميل إلى الذوبان في الشحم؛ وتُعدّ من الركائز substrates، ومع ذلك كثيراً ما تكون ثانوية فقط، ومثال ذلك DDT (dichlorodiphenyl trichloroethane) للإنزيمات التي يحرضها وتملك عمراً نصفياً طويلاً عموماً. ويعتمد زمن بدء onset وانتهاء offset التحريض على معدل تقلّب الإنزيم ولكن التحريض الهام يحدث أثناء أيام قليلة ويزول بعد أسبوعين أو ثلاثة أسابيع من سحب withdrawal الحرّض.

يلي ذلك إمكانية تعديل قدرة capacity الجسم على استقلاب الأدوية من خلال بعض الأدوية الطبية نفسها ومن خلال مواد أخرى، ولاسيما عند استخدامها لمدة طويلة؛ تملك هذه الظاهرة مقتضيات واضحة من أجل المعالجة الدوائية. وأظهرت أكثر من 200 مادة تحريضها للإنزيمات في الحيوانات لكن قائمة محرضات الإنزيمات في الإنسان أكثر تقييداً.

مواد تسبب تحريض الإنزيم في الإنسان	
اللحوم المشوية barbecued meats	ميبروباتات meprobamate
الباربيتورات barbiturates	فينوباربيتال phenobarbital
الكرنب المسوّق Brussels sprouts	فينيتوين phenytoin
كاربامازيبين carbamazepine	بريميونون primidone
DDT (ديكوفان dicophane، ومبيدات الحشرات الأخرى)	ريفامبيسين rifampicin
الإيتانول (الاستعمال المزمن)	عشبة القديس جون Saint John's Wort
غلوتيثيميد glutethimide	سلفينيرازون sulphinpyrazone
غريزوفولفين griseofulvin	تدخين التبغ

يُعدّ تحريض الإنزيم وثيق الصلة بالمعالجة الدوائية للأسباب

الإزالة (الاطراح) Elimination

تُزال الأدوية من الجسم بعد تحويلها جزئياً أو كلياً إلى مستقبلات ذوابة في الماء، أو من دون استقلالها في بعض الحالات. ولتجنب التكرار ينطبق الحساب التالي على الدواء عندما تتداول العمليات الحرائكية مع كل من الدواء ومستقبلاته.

الجدول 4.7: بعض الأدوية التي تعمل عبر تثبيط الإنزيم.		
الدواء	الإنزيم المُثَبِّط	الحالة المُعالَجة
أسيتازولاميد	الأنهيدراز الكربونية	الزرق glaucoma
acetazolamide	carbonic anhydrase	
ألوبيورينول	أكسيداز الزانتين	النقرس gout
allopurinol	xanthine oxidase	
بينسرازيد	نازعة كربوكسيل	داء باركنسون
benserazide	DOPA decarboxylase	Parkinson's disease
ثنائي السلفيرام	نازعة هيدروجين	الكحولية
disulfiram	الألدهيد dehydrogenase	alcoholism
إنالابريل enalapril	الإنزيم المحوّل	فرط ضغط الدم
	للأنجيوتنسين	hypertension
	angiotensin	وفشل القلب
	converting enzyme	cardiac failure
موكلوبيميد	أكسيداز أحادي الأمين	الاكتئاب
moclopinide	نمط MAOA type A	depression
مضادات الالتهاب	ميكلو أكسيجيناز	الألم pain
اللاستيرويدية		الالتهاب
		inflammation
سيليجيلين	MAO B type	داء باركنسون
selegiline		

الاطراح الكلوي RENAL ELIMINATION

تُكتشف الآليات التالية.

التروشيح الكبيبي Glomerular filtration يعتمد

معدل دخول الدواء إلى الرشاحة الكبيبية على تركيز الدواء الحر في ماء البلازما وعلى وزنه الجزيئي. حيث تُستبعد المواد

• قد تنتج تأثيرات دوائية هامة سريرياً، ومثال ذلك، فشل مانعات الحمل الفموية، ونقص تضيق مضاد التخثر anticoagulant، وفشل المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic chemotherapy.

• قد ينتج المرض. إذ تزيد مضادات الصرع antiepilepsy من تحرُّب الفيتامين D القوتسي dietary المتشكّل من منشأ داخلي، منتجاً مُستَقْبِلاً غير فعال - يمكن في الواقع أن تؤدي حالة عَوَز الفيتامين D إلى تليّن العظام osteomalacia. ويمكن لنقص كالسيوم الدم hypocalcaemia أن يزيد النوبات fits وقد يؤدي الاختلاج convulsion إلى كسر fracture العظام المُزالة التمعّدن demineralised.

• قد يؤدي تحمّل tolerance المعالجة الدوائية إلى معالجة أقل من المثالية ويوفّر التحمّل توضيحاً لهذا مثل الدواء المضاد للصرع.

• ازدياد تغير الاستجابة للأدوية. قد يُعدّ التحريض الإنزيمي المُحدّث بوساطة الإفراط في شرب الكحول أو التدخين سبباً غير مدرك لفشل الفرد في إنجاز الاستجابة المتوقّعة من الجرعة الطبيعية للدواء، ومثال ذلك، الوارفارين، والثيوفيلين.

• قد تكون السمية الدوائية أكثر حدوثاً. يُعدّ المريض أكثر ميلاً لنشوء السمية الكبدية بعد جرعة الباراسيتامول المفرطة بوساطة الإنتاج الزائد للمستقلب السام للكبد hepatotoxic وعندما تُحرّض إنزيماته بتناوله الريفامبيسين rifampicin. (ويوجد مثل هذا المريض أيضاً مع انخفاض التركيز البلازمي للباراسيتامول على نحو مضلل بسبب الاستقلاب المُسرّع).

تثبيط الإنزيم ENZYME INHIBITION

ربما تكون عقايل تثبيط استقلاب الدواء أكثر عمقاً من عقايل تحريض الإنزيم. وتعمل تأثيرات تثبيط الإنزيم بوساطة الأدوية أيضاً أن تكون أكثر انتقائية من تأثيرات التحريض. ولذا يُقدّم تثبيط الإنزيم نطاقاً أوسع في المعالجة (انظر الجدول 4.7).

وُعدّ تثبيط الإنزيم بوساطة الأدوية أيضاً الأساس لعدد من

وكثيراً ما يكون غرض المعالجة في عدم امتصاص الدواء من المعى gut، ومثال ذلك، النيوميسين neomycin. وقد ينتشر الدواء الموجود في الدم أيضاً على نحو منفعل passively إلى لمعة المعى، اعتماداً على الباكاف الحمضية pKa الخاصة به وفرق الباهاء pH بين الدم ومحتويات المعى. إن فعالية الفحم المنشط activated charcoal بوساطة الفم لمعالجة فرط جرعة الدواء، تعتمد جزئياً على امترازه adsorption لمثل ذلك الدواء المنتشر، ومن ثم أطراحه في البراز.

الإطراح الصفراوي Biliary excretion يمتلك الكبد جهازين للنقل الفعال active transport أحدهما للحموض وآخر للأسس، مشاهين النبيب الكلوي الدانسي، إضافة لوجود نظام لنقل الجزيئات غير المتأينة، ومثال ذلك، الديجوكسين digoxin، في الصفراء bile. تميل الجزيئات الصغيرة لإعادة امتصاصها بوساطة القنوات الصفراوية bile canaliculi وعادةً ما تُطرح المركبات ذات الوزن الجزيئي الأكبر من 300 فقط في الصفراء. (انظر أيضاً الدوران المعوي الكبدى).

الإطراح الرئوي PULMONARY ELIMINATION

تعدّ الرئتان طريقاً رئيساً لأطراح المبتحات أو المخدرات الطيارة volatile anaesthetics (وقبظها uptake). وبخلاف ذلك يعد دورها في أطراح الدواء تافهاً. على كل حال، يكتسب هذا الطريق أهمية ملحوظة في الطب الشرعي medicolegal حين يُقاس تركيز الإيثانول في الهواء المزفور expired من قبل سائقي الحافلات المكتشفين في حوادث طرق المواصلات (عن طريق مُحلّل التنفس breathalyser).

التصفية CLEARANCE

تُقيّم كمية إزالة الدواء من البلازما بمصطلحات تصفيته. يمتلك المصطلح المعنسى نفسه كتصفية الكرياتينين الكلوية المألوفة، وهي قياس إزالة الكرياتينين الداخلى المنشأ endo-genous creatinine من البلازما. يمكن لقيّم التصفية توفير معلومات مفيدة عن المصير البيولوجي للدواء. وثمة طرق حرائكية لحساب تصفية الجسم الإجمالية والتصفية الكلوية

ذات الوزن الجزيئي الأكثر من 50000 من الرشاحة الكبيبية في حين تمرّ المواد ذات الوزن الجزيئي الأقل من 10000 (تتضمّن جميع الأدوية تقريباً)²¹ بسهولة خلال ثقب pores الغشاء الكبيبي.

الاطراح النبيبي الكلوي Renal tubular excretion

تَنقُل خلايا النبيب الكلوي القريب الجزيئات المشحونة جداً من البلازما إلى السائل النبيبي. وثمة نظامان لهذا النقل، أحدهما للحموض acids، ومثال ذلك، البنسلين، والبرونسيد probenecid، والفوروسيميد frusemide، والآخر للأسس basis، ومثال ذلك، الأميلوريد amiloride، والأمفيتامين amphetamine.

إعادة الامتصاص النبيبي الكلوي Renal tubular reabsorption

تحتوي الرشاحة الكبيبية على الدواء بتركيزه الحر نفسه في البلازما، ولكن يُركّز السائل على نحو متقدّم مع جريانه النازل في الكلون nephron بحيث ينشأ مدرّج gradient للدواء في السائل النبيبي أكثر تركيزاً منه في الدم الذي يروي الكلون. ولما كان للظهارة epithelium التبيّنة خصائص الغشاء الشحمي، فسيعتمد مدى انتشار diffuse الدواء العائد إلى الدم على ذوبانه الشحمي، أي على الباكاف الحمضية pKa الخاصة به في حالة الكهرل electrolyte، وعلى باهاء pH السائل النبيبي. فعندما تزداد قلوية هذا السائل يتأين الدواء الحمضي acidic وينقص ذوبانه في الشحم فتتناقص عودة امتصاصه، في حين يصبح الدواء القاعدي basic لا متأيناً un-ionised (أي يصبح أكثر ذوباناً في الشحم) فتزداد عودة امتصاصه. يعطي التداول مع باهاء pH البول تعبيراً مفيداً عند إعطاء بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate لقلونة البول في معالجة الجرعة المفرطة overdose من الأسبرين.

الاطراح الغائطي FAECAL ELIMINATION

عندما يُؤخذ الدواء بقصد التأثير المجموعي بالفم، فقد تبقى نسبة في الأمعاء bowel وتُطرح excreted في البراز faeces.

²¹ تملك معظم الأدوية وزناً جزيئياً أقل من 1000.

مضادات الاكتئاب *Antidepressants*. تجنّب الدوكسين
doxepin، فقد يسبب مُستَقْلَبُهُ حموداً تنفسياً *respiratory*
depression.

مضادات اضطراب النظم *Antiarrhythmics* (القلبي
cardiac). يوجد الأميودارون *amiodarone* بمقدار مرتفع
والديسوبيراميد *disopyramide* بمقدار متوسط ولكن لم يُبلغ
عن التأثيرات في الرضيع بالتقارير.

مضاد الصرع *Antiepilepsy*. ملاحظة تحذيرية عامة:
راقب الرضيع من حيث التهدئة *sedation* والرضاعة الضئيلة.
يوجد البريميدين *primidone*، والإيثوسكسيميد *etho-*
suximide والفينوباريتال في اللبن بمقادير مرتفعة؛ أمّا مقادير
الفينيتوين *phenytoin* وفالبروات الصوديوم *sodium*
valproate فهي أقل.

مضادات الالتهاب *Anti-inflammatory*. يعدّ الأسبرين
(الساليسيلات *salicylates*) غير مأمون (قد يربط مع متلازمة
راي *Reye's syndrome*).

مضادات الميكروبات *Antimicrobials*. يوجد
الميترونيدازول *metronidazole* في اللبن بمقادير متوسطة؛
تجنّب التعرض المطوّل له. ينبغي تجنّب حمض الناليديكسيك
nalidixic acid والنيتروفورانتوين *nitrofurantoin* حيث ينتشر
عَوَز نازعة هيدروجين الغلوكوز -6- فسفات *glucose-6-*
phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency وتجنّب
الكلينداميسين *clindamycin*، والدايسون *dapsone*
واللينكوميسين *lincomycin* والسلفوناميدات *sulpha-*
mides. وأمّا الكلورامفينيكول *chloramphenicol* فهو غير
مأمون.

مضادات الذهان *Antipsychosis*. يُفضّل تجنّب
الفينوتيازينات *phenothiazines* والبيوتيروفينونات *butyro-*
phenones والثيوزانتينات *thioxanthenes* ما لم تكن
الاستطبابات *indication* مُجبرّة: تعدّ المقادير في اللبن قليلة
ولكن توصي الدراسات على الحيوانات بحدوث آثار ضائرة
على الجهاز العصبي النامي للطفل. ولاسيما بسبب دخول
مقادير متوسطة من السلبيريدي *sulpiride* إلى اللبن. ويُفضّل

renal clearance، وكثيراً ما يؤخّذ الفرق بين هاتين التصفيتين
ليمثّل التصفية الكبدية *hepatic clearance*. إنّ التصفية
الكلىة للدواء الذي يُزال بالترشيح بوساطة الكلية فقط، لا
يمكنها بوضوح تُعَدّي معدّل الترشيح الكبيبي (124
مل/دقيقة للذكر البالغ، و10 مل/دقيقة للأنثى البالغة). فعندما
يملك الدواء تصفية كلىة زائدة عن هذا، فيجب أن يكون
مُنطرحاً على نحو فعال *actively* بوساطة النبيبات الكلىة
أيضاً، ومثال ذلك، بنسزيل البنسلين *benzylpenicillin*
(تصفيته الكلىة 480 مل/دقيقة).

لبن الثدي BREAST MILK

تظهر معظم الأدوية الموجودة في بلازما الأم في لبنها بعد
فترة ما، ومع ذلك تُعدّ هذه المقادير صغيرة بحيث لا يكون
فقدان الدواء في اللبن هاماً كآلية للإزالة²². وعلى كل حال،
قد تُعدّ هذه المقادير الصغيرة هامة بالنسبة للطفل الرضيع
suckling الذي تكون آليات الاستقلاب والإزالة غير ناضجة
immature لديه.

لا تملك معظم الأدوية التي تناولها الأم خطراً على
الطفل، ولكن توجد الاستثناءات التالية:

الأدوية والإرضاع من الثدي²³

DRUGS AND BREAST FEEDING

السييل الهضمي *Alimentary tract*. قد يسبب
السلفاسالازين *sulphasalazine* آثاراً ضائرة *adverse effects*
ويبدو الميسالازين *mesalazine* مُفضّلاً عنه.

مضاد الربو *Antiasthma*. يُزال الثيوفيلين *theophylline*
والدي بروفيلين *diprophylline* ببطء عند الوليد *neonate*:
راقب الميوجية *irritability* أو النوم المضطرب *disturbed*
sleep عند الرضيع *infant*.

مضاد السرطان *Anticancer*. غير مأمون *unsafe* بسبب
السمية الموروثة *inherent*.

²² لكن، يُعدّ لبن الثدي طريقاً رئيسياً للإزالة بعد التسمم بالزئبق *mercury*
poisoning.

²³ Bennett P N (ed) 1996 *Drugs and human lactation*. Elsevier, Amsterdam.

تجنّب الليثيوم lithium على الأرجح.

مزيلات القلق والمهدئات *Anxiolytics and sedatives*.
تعد مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines مأمونة عندما تستخدم لفترة وجيزة ولكن الاستخدام المطول قد يسبب نيمومة somnolence أو قلة الإرضاع لدى الطفل.
محصرات المستقبل الأدرينية - البيتا *Beta-adrenoceptor blockers*. قد يحدث نقص سكر وليدي. يوجد السوتالول sotalol والأتينولول بالمقادير الأكبر من غيرها.

الهرمونات *Hormones*. تثبّط الإستروجينات oestrogens والبروجسترونات progestogens والأندروجينات androgens الإرضاع lactation بالجرعات المرتفعة. توجد محتويات مانعات الحمل الفموية التي تحتوي الاستروجين/ والبرجسترون بمقادير أقل بكثير من أن تسبب الضرر ولكنها قد تثبّط الإرضاع lactation إذا لم يكن مُنَحْزاً جيّداً.
متنوعات *Miscellaneous*. يثبط البروموكريتين bromo- criptine الإرضاع lactation. وقد يسبب الكافيين الهيجوية irritability عند الرضيع بالجرعات العالية.

تقدير الجرعة Drug dosage

يمكن تقدير الجرعة بخمسة أنواع رئيسية:

- الجرعة الثابتة **Fixed dose** يمكن الحصول على التأثير المرغوب المرضي تحت الجرعة السامة (العديد من موسعات الحديقة mydriatics ومدرات البول diuretics والمسكنات analgesics ومانعات الحمل الفموية oral contraceptives ومضادات الميكروبات antimicrobials). ويمكن إعطاء الدواء بدرجة كافية لجعل التفاوتات الإفرادية غير هامة سريرياً.

- الجرعة المتغيرة **Variable dose** مع إحكامات بسيطة *crude adjustments*. تجعل الإحكامات adjustments الدقيقة الفروق غير المهمة قابلة للمقارنة هنا، وقد يصعب قياس نقطة النهاية العلاجية (الاكتئاب، القلق anxiety)، وقد تتغير الجرعة ببطء فقط (التسمم الدرقي thyrotoxicosis)، أو ببطء جداً بسبب العوامل المرضية الفيزيولوجية

pathophysiological factors (المسكنات والستيرويدات الكظرية adrenal steroids لتثبيط المرض).

- الجرعة المتغيرة **Variable dose** مع إحكامات دقيقة *fine*. تُوفّر الوظيفة الحيوية هنا (ضغط الدم، سكر الدم) التي عادةً ما تتغير بسرعة استجابةً لتغيرات الجرعة، والتي يمكن قياسها تكراراً وبسهولة وتوفّر نقطة النهاية. ويجب أن يكون إحكام الجرعة دقيقاً. تقع المعالجة المبيضة للقشرانيات الكظرية Adrenocortical replacement في هذه المجموعة، في حين تقع المعالجة الدوائية بالقشرانيات الكظرية-adreno-cortical pharmacotherapy في المجموعة السابقة.

- الجرعة المتحمّلة العظمى **Maximum tolerated dose** تستعمل عندما لا يمكن إنجاز التأثير العلاجي النموذجي بسبب حدوث تأثيرات غير مرغوبة (الأدوية المضادة للسرطان؛ وبعض مضادات الميكروبات). وأما الطريق الاعتيادي لإيجاد ذلك فهو زيادة حتى تبدأ التأثيرات غير المرغوبة بالظهور ومن ثم تُنقَص قليلاً، أو مع رصد التركيز البلازمي.

- الجرعة المتحمّلة الدنيا **Minimum tolerated dose** لا يُعدّ هذا المفهوم شائعاً كسابقه، ولكنه يُطبّق على المعالجة الطويلة الأمد بالستيرويد القشر كظري adrenocortical steroid ضد الحالات الانتهاية والمناعية، ومثال ذلك، في الربو asthma وبعض حالات التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis، عندما تكون الجرعة التي توفّر تفرجاً أعراضياً symptomatic relief كبيرة بحيث يتعذر تجنب الآثار الضائرة الخطيرة مع استمرار العلاج لمدة غير محدودة. يجب إقناع المريض بقبول التفرج الناقص للأعراض على أرضية المأمونية safety. ويصعب إنجاز ذلك.

جداول التجريع Dosing schedules

تُعدّ جداول التجريع مخططات بسيطة مهما يكن نمطها، والغاية منها إنجاز التأثير المرغوب مع تجنب السمية. ويُفترض في المناقشة التالية أن يتعلق تأثير الدواء بدقة بالتركيز البلازمي الذي يتعلق بدوره بمقدار الدواء في الجسم بدقة أيضاً. أما

أغراض نظام التجريع حين يُعدّ التأثير المستمر مطلوباً فهي:

To specify an initial dose لتحديد الجرعة البدئية بحيث يحصل التأثير المرغوب سريعاً دون إحداث سمية. وعادةً ما تكون الجرعة القادرة على إبداء تأثير الدواء هي الجرعة نفسها التي تحافظ على هذا التأثير. على كل حال، يستغرق الوصول إلى تركيز حالة الثبات في البلازما مع التجريع المتكرر فترة 5 أعمار نصفية $t_{1/2}$ وقد يُعدّ انقضاء هذا الزمن غير مرغوب. ويمكن إنجاز التأثير الأبعد بإعطاء جرعة بدئية initial dose أكبر من الجرعة الصائنة maintenance dose؛ وتدعى الجرعة البدئية آنذا جرعة الشروع priming dose أو جرعة التحميل loading dose أي إنّ جرعة الشروع هي الجرعة التي تُنجز التأثير العلاجي عند فرد لم يحتو جسمه على الدواء مسبقاً.

To specify a maintenance dose لتحديد جرعة المداومة dose: مقداراً وتواتراً. إنّ جرعة المداومة، بالحدس، قد تكون نصف جرعة الشروع/البدئية وبفواصل معادلة لنصف عمرها البلازمي وهو الزمن الذي ينحدر أثناءه التركيز لبلازمي الذي يُنجز التأثير المرغوب، إلى النصف. كثيراً جداً ما يعتمد هذا الأسلوب على العمر النصفى نفسه سواء أكان أسلوباً مرضياً وعملياً أم لا، كما هو موضّح بالحالات التالية:

1. العمر النصفى 6-12 ساعة. في هذه الحالة، يمكن لاستبدال نصف الجرعة البدئية عند فواصل معادلة للعمر النصفى أن يكون حلاً مرضياً حقيقة إذ يعدّ التجريع dosing كل 6-12 ساعة مقبولاً.
2. العمر النصفى الأكبر من 24 ساعة. يعنى التجريع مرة يومياً (يُعدّ مرغوباً من أجل الامتثال أو المطاوعة compliance) إعطاء نصف جرعة الشروع priming dose كل يوم يعنى دخول الدواء إلى الجسم بدرجة أكثر من مغادرته كل يوم، أنه سيتراكم لمدة غير محدودة. أما الحل فهو بتعويض مقدار الدواء الذي يغادر الجسم في 24 ساعة فقط. ويمكن حساب هذه الكمية حالماً تُقرّر الجرعة البدئية وفاصلة الجرعة dose interval ويكون العمر النصفى معروفاً.

3. العمر النصفى الأقل من 3 ساعات. إنّ التجريع عند فواصل زمنية تعادل العمر النصفى كثير التكرار وغير مقبول، ويكون الحلّ باستعمال التسريب الوريدي المستمر مع العمر النصفى القصير جداً، ومثال ذلك، العمر النصفى للدوبامين 2 دقيقة؛ وسوف نصل إلى التركيز البلازمي لحالة الثبات في 5 أعمار نصفية = 10 دقائق $(5 \times t_{1/2}) = 10$ دقائق) أو، عندما يكون العمر النصفى أطول، ومثال ذلك، اللغوكاين lignocaine (العمر النصفى 90 دقيقة) باستعمال جرعة شروع priming dose كبّلة bolus وريديّة متبوعة بتسريب وريدي ثابت constant intravenous infusion. من غير المعقول أن يُوفّر الإعطاء المتقطع للدواء ذي العمر النصفى القصير موجّات كبيرة في التركيز البلازمي وهذا ما يُعدّ مقبولاً، أي يمتلك الدواء نسباً علاجياً therapeutic index كبيراً. إنّ العمر النصفى للبنزليل بنسلين benzylpenicillin هو 30 دقيقة لكنه فعّال في نظام الإعطاء كل 6 ساعات لأنه يعدّ دواءً مأموناً جداً بحيث تُعدّ المأمونية safety محتملة مع إعطاء جرعة تُنجز تركيزاً بلازمياً يزيد بأضعاف كثيرة عن التركيز المُثبّط الأدنى minimum inhibitory concentration للكائنات الحية الحساسة Sensitive organisms MIC.

حساب الجرعة من خلال وزن الجسم ومساحة سطحه

DOSE CALCULATION BY BODY WEIGHT AND SURFACE AREA

ثمة حالات عديدة يفضل فيها أن تكون جرعة الدواء الثابتة fixed dose غير فعّالة أو سامة لدى عدد هام من الأفراد، ومثال ذلك، المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic chemotherapy والمضادات الحيوية الأمينو غليكوزيدية aminoglycoside antibiotics. ومن المعتاد حينئذٍ حساب الجرعة وفقاً لوزن الجسم. ويُستعمل أيضاً الإحكام adjustment وفقاً لمساحة سطح الجسم body surface area وقد يكون أفضل إذ يترابط مع كثير من الظواهر الفيزيولوجية بطريقة أحسن ومثال ذلك، معدّل الاستقلاب. تُعدّ العلاقة بين مساحة سطح الجسم ووزنه خطاً منحنياً curvilinear ولكن المقاربة المعقولة في كون مساحة سطح جسم الإنسان

بحيث تتمثل في نُظْم الإِطلاق المُحَوَّرة modified-release²⁵ systems أن تُنجز الغرض من التأثير المُطَوَّل وتُفي به.

يمكن لمستحضرات الإِطلاق المديد (القموية) Sustained-release إنقاص تكرار الجرعات إلى مرة يومياً وجعل الامتثال أسهل على المريض. ويمكن إعطاء معظم الجرعات الطويلة الأمد الآن للمسنين كجرعة صباحية مفردة. وكذلك فإنَّ مستحضرات الإِطلاق المديد تُجنَّب السمية الموضعية للأمعاء التسي تحدث مع التراكيز الموضعية العالية، ومثال ذلك، تقرّح الأمعاء الدقيقة بأقراص كلوريد البوتاسيوم، وقد تتجنَّب أيضاً التراكيز البلازمية الذروية السامة toxic peak التسي يمكن حدوثها مع سرعة ذوبان المستحضر وكذلك امتصاص الدواء. وتحتوي بعض مستحضرات الإِطلاق المديد أيضاً على مكوّن إطلاق عاجل immediate-release component لتوفير تأثير سريع ومديد.

تُعَدّ مستحضرات المذخر Depot (القابلة للحقن) (injectable) أكثر معوّلية بسبب كون البيئة التسي ترسّب فيها أكثر ثباتاً من حالة السبيل الهضمي، ويمكن إعطاؤها بفواصل أطول، حتى أسابيع. وعموماً، إنَّ مثل هذه المستحضرات متفاوتة صيدلانياً، ومثال ذلك، البهورات المِكروية microcrystals أو الدواء الأصلي في الزيت oil، والشمع wax، والهلام gelatin أو الأوساط التخليقية synthetic media. وتتضمن مضادات الدهون الفينوتيازينية والأنسولينات المختلفة، والبنسلينات، ومستحضرات الفازوبريسين vasopressin والميدوكسي بروجسترون medoxy-progesterone (بالعضل i.m. وتحت الجلد s.c.)، وكثيراً ما تُغرَسُ implaned أقراص الهرمونات تحت الجلد. وتتضح مزايا الإعطاء غير المتكرّر والامتثال الأفضل للمريض

²⁵ يغطي المصطلح مُعدَّل أو مُحَوَّر modified عدداً من نُظْم إيتاء الدواء drug delivery systems. الإِطلاق المُوجَّل Delayed-release: يتاح الدواء على نحو غير عاجل بعد إعطائه (المسالازين mesalazine في التبولن)؛ الإِطلاق المديد release-sustained: إطلاق بطيء محكوم بنظام الإيتاء (الحديد iron، البوتاسيوم)؛ الإِطلاق المُضَبَّط - controlled release: بمعدَّل ثابت للحفاظ على تركيز بلاسمي غير متغير (النترات nitrate، المعالجة المعوضة للهرمون hormone replacement therapy).

ذي الوزن 70 كيلو غرام مساوية 1.8 متراً مربعاً. ويعطي توليف وزن الجسم مع طوله قيمة أكثر دقة عن مساحة سطحه (يمكن الحصول عليها من مخططات معادلة - nomograms) ويوجد عدد من الطرق²⁴ الأعقد من ذلك. لهذه المسألة أهمية خصوصية في حالة الأطفال إذا كانت جرعة الدواء معروفة للبالغ فقط؛ حيث تُحكَم الجرعة عادةً على أُسُس وزن الجسم أو مساحة سطح الجسم من بين عوامل أخرى أيضاً.

إطالة فعل الدواء

PROLONGATION OF DRUG ACTION

- تُعَدّ الجرعة الأكبر الطريقة الأوضح لإطالة فعل الدواء. ولكن لا يُعَدّ هذا ملائماً دوماً لذا تستعمل الآليات الأخرى.
- يُنقص تضيق الأوعية vasoconstriction جريان الدم الموضعي فيتأخر توزع الدواء بعيداً عن مقر الحقن، كأن يُطَوَّل فعل المُنبِّج الموضعي بالتوليف مع الأدرينالين (اينيفرين).
- قد يُمَدَّ إبطاء الاستقلاب من فعل الدواء بطريقة مفيدة، كتوليف مثبط نازعة كربوكسيل الدوبا dopa decarboxylase inhibitor، ومثال ذلك، الكريبدوبا carbidopa مع ليفودوبا levodopa (تحت اسم co-careldopa) من أجل الباركنسونية parkinsonism.
- قلماً يُعَدّ الاطراح المُوجَّل أمراً عملياً، وأما المثال الهام الوحيد فهو استخدام البروبنيسيد probenecid لإحصار الاطراح النيبسي الكلوي للبنسلين، كأن نستخدم جرعة مفردة من الأخير لعلاج السيلان gonorrhoea.
- يمكن تعديل البنية الجزيئية لإطالة التأثير، ومثال ذلك، مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines المختلفة.
- التركيبة الصيدلانية. يمكن للتداول مع التركيبة formulation

²⁴ على سبيل المثال: Livingston EH, Lee S2001 Body surface area prediction in normal weight and obese patient. American Journal of physiology. Endocrinology and Metabolism 281: 586-591

بأوضاع متنوعة.

إنقاص زمن الامتصاص

REDUCTION OF ABSORPTION TIME

يمكن إنجاز ذلك بصنع ملح ذوّاب للدواء بحيث يُمتصّ سريعاً من مقر إعطائه. ويمكن الحصول على الغرض نفسه في حالة الحقن تحت الجلد s.c أو بالعضل i.m. بواسطة الهيالورونيداز hyaluronidase، وهو الإنزيم الذي يزيل بلمرة depolymerises حمض الهيالورونيك hyaluronic acid المُكوّن للنسيج الضام connective tissue الذي بقي من انتشار المواد الغريبة، مثل الجراثيم والأدوية. تُؤلف الهيالورونيداز مع الحقن العضلية i.m. مثل المخدر أو المُبجّج لموضعي، أو تعطى بالتسريب تحت الجلد subcutaneous infusion وتؤدي إلى زيادة النفاذ permatation مع الامتصاص الأسرع. يمكن أيضاً استخدام الهيالورونيداز لتعزيز إرتشاف تراكُم الدم والسائل في النسيج.

التوليفات الدوائية الثابتة في الجرعة

FIXED-DOSE DRUG COMBINATIONS

يشير هذا القسم إلى توليفات الأدوية في مستحضر صيدلاني مفرد. ولا يشير إلى المعالجة الدوائية المصاحبة concomitant كما في العدوى infections، وفرط ضغط الدم hypertension وفي السرطان حيث يُعطى عدد من الأدوية على نحو منفصل.

تُعَدّ التوليفات الدوائية الثابتة الجرعة ملائمة appropriate

من أجل:

- الملاءمة convenience، أي تحسين امتثال المريض. ويعد هذا ملائمةً ولاسيما عند استخدام دوائين بجرعة ثابتة ولأمد طويل لحالة لا أعراضية asymptomatic، ومثال ذلك، الثيازيد thiazide مع محصر للمستقبلة الأدرينية - البيتا β -adrenoceptor blocker في فرط ضغط الدم الخفيف أو المتوسط. وعلى قدر قلة الأقرص الواجب على المرضى تناولها تزداد معولية استخدامهم لها، ولا سيما المسنين وهي المجموعة التي تتناول أدوية كثيرة لأن لهم باثولوجيا متعدّدة.

- التأثير المعزّز Enhanced effect. تؤدي المعالجة الدوائية المفردة للسّل tuberculosis إلى انبعاث emergence المتفطّرات المقاومة resistant mycobacteria؛ يُمنع هذا التأثير أو يُوجّل باستخدام دوائين أو أكثر في آن واحد. يؤكد توليف الايزونيازيد isoniazid مع الريفامبيسين rifampicin (Rifinah, Rimactazid) عدم إمكانية حدوث المعالجة الدوائية المفردة؛ يجب أن تكون المعالجة بدوائين أو بدون دواء على الإطلاق. ويُستخدم منع الحمل الفسري (بتوليف الإستروجين والبروجستروجين progestogen) للسبب نفسه.

- إنقاص التأثيرات غير المرغوبة للحد الأدنى Minimisation of unwanted effects. يُعطى توليف الليفودوبا levodopa مع البنسيرازيد benserazide (Madopar) أو مع الكاربيدوبا carbidopa (Sinemet) استقلاب الليفودوبا خارج الجهاز العصبي المركزي بحيث إذ يمكن استخدام مقدار أصغر من الليفودوبا؛ وهذا مما يُنقص الآثار الضائرة.

تُعَدّ التوليفات combinations الدوائية الثابتة الجرعة غير ملائمة inappropriate في المواضع التالية:

- عندما تحتاج جرعة أحد مُكوّنات الأدوية أو أكثر للتعديل على نحو مستقل. إن الدواء الذي يكون مجال جرعته الواجب تعديله واسعاً لكي يتناسب مع استجابة المريض، لا يُعد مناسباً للتوليف مع الدواء ذي مجال الجرعة الضيق.
- عندما يتطلّب المساق الزمني لفعل الدواء فواصل زمنية مختلفة بين إعطاء المكونات الدوائية الأخرى.
- عندما يكون الإعطاء غير المنتظم مرغوباً لبعض المكونات الدوائية وغير مرغوب لغيرها، ومثال ذلك، استجابة لعرّض symptom مثل الألم أو السعال.

الاستنتاجات CONCLUSIONS

ينبغي أن تكون الغايات العلاجية واضحة. إذ ينبغي عدم وصف التوليفات combinations ما لم نجد سبباً وجيهاً لمراعاة أن المريض يحتاج جميع الأدوية في التوليفة وأن الجرعات ملائمة ولن تحتاج للتعديل على نحو منفصل. ويمكن تماماً

عموماً بواسطة الارتجاع السلبي negative feedback، ومثال ذلك نُظْمُ الصماوية endocrine والقلبية الوعائية cardiovascular) للتداخل interference تستجيب آلياتها الضابطة control بتصغير تأثيرات التداخل واستعادة restor حالة الثبات السابقة أو التَظْم rhythm: يعد هذا إستِجاباً homeostasis. وقد تكون الحالة السابقة وظيفة طبيعية كالإباضة ovulation (مثال نادر عن آلية الارتجاع الإيجابي positive)، أو وظيفة شاذة abnormal مثل ضغط الدم المرتفع. ويُعدّ الشخص مُتَحَمِّلاً tolerant للدواء أي يحتاج إلى جرعة أكبر لإحداث التأثير المرغوب السابق، عندما يستعيد الجسم بنجاح حالة الثبات السابقة أو التَظْم السابق.

يدوم تثبيط الإباضة في حالة مانعات الحمل الهرمونية وهذا مرغوب، ولكن لا يُرغَب باستدامة تأثيراتها الأخرى على تخنُّر الدم والاستقلاب مثلاً.

يشيع حدوث تحمّل للدواء المفرد في حالة فرط ضغط الدم الشرياني كأن تحصل مُعَاوَضَةٌ لنقصان المقاومة المحيطية بسبب موسع الأوعية vasodilator من خلال الزيادة في حجم الدم التي تُعيد ضغط الدم؛ هذا سبب للاستخدام الشائع للمدر البولّي diuretic مع موسع الأوعية vasodilator في هذه المعالجة.

نُظْمُ الارتجاع Feedback systems يُخدم الجهاز الصمّاوي endocrine system احتياجات الجسم المتموجة. لهذا تكون الغدد glands قادرة على زيادة نتاجها أو إنقاصه بوسائل نُظْمِ الارتجاع السلبي (غالباً). يُفَعِّلُ الهرمون المُعطى أو المضاهي analogue مُسْتَقْبِلَاتِ نظام الارتجاع إذ تسبب الجرعات الكبيرة تثبيطاً لإنتاج الهرمون الطبيعي. وتستغرق استعادة آلية التضييق الطبيعية زَمَناً ما بعد سحب الهرمون المُعطى، أي يمكن أن يستغرق الجهاز الوطائي/النخامي/القشر كُظُرِي hypothalamic pituitary adrenal cortex systems شهوراً ليعيد حساسيته الكاملة، ويمكن أن ينتج عن السحب withdrawal الفجائي للستيرويد القشري corticosteroid المعطى حالة عَوَزٍ حاد قد تعرّض الحياة للخطر.

تنظيم المُسْتَقْبِلَاتِ Regulation of receptors يمكن لِعَدَد

للتوليفات الرشيدة توفير مزية، مثلاً إمكانية أن تكون التوليفات غير الملائمة خطيرة. وهكذا يكون توليف الحديد iron مع حمض الفوليك والسيانوكوبالامين خطيراً عندما يُؤخَّرُ تشخيص فقر الدم الويبل pernicious anaemia. ولكن حقيقة الاستخدام الشائع للحديد مع قليل من حمض الفوليك أثناء الحمل من أجل الوقاية الروتينية من فقر الدم، تؤكد ببساطة على إمكانية التنقيح الرشيد لهذه التوليفات لتلبية الاحتياجات الخصوصية.

الفارماكولوجيا المزمنة

Chronic pharmacology

ثمة فروق في الديناميكا الدوائية pharmacodynamics والخرائط الدوائية pharmacokinetics للعديد من الأدوية وفقاً لاستخدامها في جرعة مفردة أو لمدة وجيزة (الفارماكولوجيا الحادة acute pharmacology)، أو لأمد طويل (الفارماكولوجيا المزمنة). وتزداد النسبة لأفراد المجتمع الذين يتناولون الأدوية باستمرار ولمراحل طويلة من حياتهم حيث تطوّرت الأدوية المثبطة لقابلية التحمّل tolerable suppressive remedies والوقائية prophylactic من أجل الحالات المزمنة أو الناكسة recurrent لفرد ضغط الدم الشرياني مثلاً والداء السكري diabetes mellitus والأمراض النفسية mental diseases وحالات الصرع epilepsies والنقرس gout، والداء الكولاجيني collagen diseases والختار thrombosis والأرجيات allergies والعداوى infections المختلفة. تشكل المعالجة الطويلة الأمد في بعض الحالات خطراً هاماً على حياة المريض ويمكن أن يعد الشفاء أسوأ من المرض إذا لم يجرّ تديره بمهارة. وعموماً لا تزداد أخطار الدواء بوضوح عندما تدوم المعالجة سنوات عديدة مقارنةً مع المعالجة التي تدوم شهوراً؛ تتضمن الاستثناءات الضرر الكلوي بسبب المزيج المسكن analgesic mixture والسرطنة carcinogenicity.

التداخل مع نُظْمِ التنظيم الذاتي

INTERFERENCE WITH SELF-REGULATING SYSTEMS

عندما تخضع نُظْمُ الفيزيولوجية للتنظيم الذاتي (المضبطة

sympathomimetic غير ضارّ بالجهاز القلبي الوعائي المتوسط الصحة، ولكن يمكن أن يكون للطلب الزائد للأكسجين عقابيل خطيرة حيث يوجد مريض إقفاري لا تلبى معه الحاجة الزائدة للأكسجين (الذبحة الصدرية angina pectoris، واضطراب النظم arrhythmia، واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction. وإنّ تكشف عملية المرض الذي ساء أثناء الاستخدام المطوّل للدواء المثبط، أي انبعاث resurgence المرض، يسهم في مثل هذه السّورات exacerbations.

تُعَدّ ظاهرة الارتداد The rebound phenomenon ببساطة خطراً كامناً ويُحَدِّد أن يكون محصر المُستَقْبِلَة الأدرينية البيتّا أكثر مأمونية بوجود المرض القلبي الإقفاري عندما يمكنه إزالة الارتداد. حيث يمكن لمحصّرات المُستَقْبِلَة الأدرينية - البيتّا التي لا تُعد من الضّواد النقية pure antagonists أن تملك بعض الفعالية (الإقفارية المحاكية للودي) الناهضة agonist، أي الناهضات الجزئية partial agonists، التي يمكنها الوقاية من توليد مُستَقْبِلَات أدرينية إضافية (التنظيم، صعوداً). وثمة بيّة حقيقة على كون الارتداد أقل أو قد يغيب مع البندولول pindolol، وهو ناهض جزئي محصر للمُستَقْبِلَة الأدرينية - البيتّا partial agonist β -adrenoceptor blocker.

كثيراً ما يجري التمييز بين الارتداد rebound (النكسة recurrence بدرجة مشدّدة من الأعراض التي أُعطي الدواء من أجلها) ومتلازمة السحب withdrawal syndrome (ظهور أعراض إضافية جديدة). يعد هذا التمييز كميّاً ولا يُلمَح إلى آليات مختلفة.

تحدث ظواهر الارتداد والسحب بطريقة غريبة الأطوار وعموماً، تُعدّ أكثر حدوثاً مع الأدوية ذات العمر النصفى القصير (هبوط مفاجئ في التركيز البلازمي) وذات الفعل الناهض النقي pure agonist أو الضادة النقية pure antagonist. وأقلّ حدوثاً مع الأدوية ذات العمر النصفى الطويل ويمكن أن تحدث مع الأدوية ذات الفعل المُختلَط الناهض/ الضاد (الناهض الجزئي) على المُستَقْبِلَات.

(كثافة) المُستَقْبِلَات على الخلية (مُستَقْبِلَات الهرمونات، والأدوية التلقائية autacoids أو الهرمونات والأدوية الموضعية local hormones)، وعددها المشغول occupied (احتلال المُستَقْبِلَة receptor occupancy) وقدرة المُستَقْبِلَة على الاستجابة (الألفة affinity، والنجاعة efficacy) أن تبدّل جميعها استجابةً لتركيز جزئي الارتباط النوعي أو اللحين²⁶ ligand، سواء أكان هذا ناهضاً agonist أم ضاداً (مُناهضة) antagonist (محصرّاً blocker). وتُميل التأثيرات لإعادة وظيفة الخلية إلى حالتها الطبيعية أو الاعتيادية دائماً. تسبب التراكم الكبير المطوّلة للناهض (سواء أُعطي كدواء أم زاد إنتاجه في الجسم بوساطة الورم tumour) اختزالاً لعدد المُستَقْبِلَات المتاحة للتفعيل (التنظيم نزولاً down regulation)، وتؤدي التغيرات في احتلال المُستَقْبِلَة والألفة والإشغال المطوّل بالجزئيات الحاملة inert (الضّواد antagonists) إلى زيادة عدد المُستَقْبِلَات (التنظيم صعوداً up-regulation). ويمكن إنجاز بعض ذلك على الأقل عبر تحرك المُستَقْبِلَات لداخل الخلية وخارجها مرة ثانية (الاستبطان internalisation والتخارج externalisation).

قد يوضّح التنظيم نزولاً Down-regulation وتبدّلات المُستَقْبِلَة المرافقة حالة التحمّل أو الحِران refractory المشاهدة عند الربو asthmatics الخطيرين الذين لا يستجيبون طويلاً لناهضات المُستَقْبِلَة الأدرينية - البيتّا β -adrenoceptor agonists.

التنظيم صعوداً Up-regulation يمكن توضيح السّورة exacerbation الأحيانية للمرض القلبي الإقفاري ischaemic بسبب السحب المفاجئ لمحصّرات المُستَقْبِلَة الأدرينية - البيتّا، عبر التنظيم صعوداً أثناء إعطائه، وهكذا، بعد السحب يُتاح عدد زائد عن الطبيعي من المُستَقْبِلَات فجأةً للنّاقِل الكيميائي chemotransmitter، ومثال ذلك، النور أدرينالين (النور ابينفرين).

قد يُعدّ التنظيم صعوداً مع ارتداد التأثيرات المحاكية للودي

²⁶ لا تينية: يرتبط ligate.

السحب الفجائي ABRUPT WITHDRAWAL

إنّ العقاقير الهامة سريراً معروفة وقد تحدث لأسباب متنوعة مثل المعالجة الدوائية المنقطعة عن المريض بسبب خضوعه للجراحة. وفيما يلي بعض الأمثلة الأخرى:

- الجهاز القلبي الوعائي: مُخَصِّرات المُسْتَقْبِلَات - البيتا، ومضادات فرط ضغط الدم (ولاسيما الكلونيدين clonidine).
- الجهاز العصبي: جميع المحمّّات depressants (النومات hypnotics، المهدئات sedatives، الكحول، الأفيونيات opioids) ومضادات الصرع والعوامل المضادة للباركنسونية ومضادات الاكتئاب antidepressants.
- الجهاز الصّماوي: الستيرويدات الكظرية.
- التهاب المناعي: الستيرويدات الكظرية.

إنّ انبعاث **Resurgence** المرض المزمن المتقدّم في وخامته رغم تثبيط عقابيله consequences كلياً أو جزئياً، أي ظاهرة المرض المُعاد صعوداً catching-up phenomenon، يُعَدّ عاقبة consequence مرجحة واضحة لسحب المعالجة الفعّالة مثل الليفودوبا levodopa في داء باركنسون؛ وقد نجد كلاً من الانبعاث والارتداد rebound لدى سحب الكورتيكوستيروئيد من علاج داء المناعة الذاتية autoimmune disease.

إنّ متلازمات عدم استمرار المعالجة الدوائية Drug discontinuation syndrome، أي الارتداد والسحب والانبعاث (المُسْتَعْرِفَة سابقاً) ظواهر متوقعة. وتبقى الآليات الدقيقة غامضة في حالات كثيرة؛ ولكن لا يوجد سبب لدهشة السريريين عند حدوثها، وقد يأملون باستخدام السحب التدريجي في حالة الارتداد ولا سيّما عندما تستخدم الأدوية لتحوير نُظْم الإحكام الذاتي المعقدة ولتثبيط المرض المزمن (دون شفاء).

مظاهر أخرى للاستعمال المزمن للأدوية

OTHER ASPECTS OF CHRONIC DRUG USE

قد تتضمن التغيرات الاستقلابية Metabolic changes على مدى الفترة الطويلة مَرَضاً، ومثال ذلك، مُدرات الثيازيد

(الداء السكري)، وهرمونات قشر الكظر (تخلخل العظام osteoporosis)، والفينيتوين phenytoin (تلين العظام osteomalacia). وقد تحسّن الأدوية استقلاب نفسها واستقلاب الأدوية الأخرى (تخريض الإنزيم).

تحدث إصابة خلوية نوعية Specific cell injury أو اضطراب وظيفة الخلية مع أدوية فردية أو أصناف دوائية، ومثال ذلك: خلل الحركة المتأخر tardive dyskinesia (محصرات المُسْتَقْبِلَة الدوبامينية)، ضرر الشبكية retinal damage (الكلوروكين، الفينوتيازينات)، التليف خلف الصفاق retroperitoneal fibrosis (ميثيسرجيد methyl-sergide)، الاعتلال الكلوي nephropathy (مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs). وقد يحدث السرطان cancer مثلاً مع الاستروجينات (بطانة الرحم endometrium) ومع مضادات السرطان الكابتة للمناعة immunosuppressive (anticancer) drugs.

الإجازات الدوائية Drug holidays يعني هذا المصطلح إيقافاً مدروساً للمعالجة الطويلة الأمد بغرض استرداد الحساسية sensitivity (المفقودة) أو إنقاص اختطار السمية. وتُعدّ الحاجة لهذه الإجازات سبباً أساسية لأي دواء ببساطة. ويعد الميثيسرجيد methysergide للشقيقة المعنّدة refractory migraine المثال الجوهري عن هذا. وكثيراً ما يسهّل المرضى إجازاتهم الدوائية من تلقاء أنفسهم (راجع إمتثال المريض).

أخطار المرض الداغل Dangers of intercurrent illness تُلاحَظ على نحو خاص مع مضادات التخثر والستيرويدات الكظرية وكابتات المناعة.

أخطار التآثرات مع الأدوية الأخرى أو مع الغذاء Dangers of interactions with other drugs or food: راجع الغذاء، والتآثرات، والأدوية الفردية.

الاستنتاجات CONCLUSIONS

لا تحرّض الأدوية أفعالها الأولية المعروفة والمُجدولة فحسب بل: • تأثير الاستجابات المعاوضة compensatory في الأجهزة الفيزيولوجية ذات العلاقة المعقدة المتبادلة التي تُخلّ بها، وتحتاج هذه النظم

للأدوية وثيق الصلة بجميع الوصافين. ويكتنف التأثيرات الديناميكية الدوائية والحرائكية الدوائية وتقع المسائل في تصنيفين عامين: التأثيرات الموروثة inherited وتأثيرات البيئة والمضيف host.

التأثيرات الموروثة: علم الوراثة الدوائي

Inherited influences Pharmaogenetics

يجب مراعاة طريقة توقع استجابة الأفراد في المجتمع لجرعة ثابتة من الدواء؛ إذ يُظهر بعضهم استجابة أقل من المعتاد، في حين يُظهر معظم الأفراد الاستجابة المعتادة ويظهر بعضهم الآخر استجابة أكبر من الاستجابة المعتادة. يوصف هذا النمط من الاختلاف بالمستمر وتظهر النتيجة في المخطط على شكل منحنى توزع طبيعي أو غاوسي Gaussian (جرسي الشكل) مشابهاً لنمط المنحنى الذي يصف توزع الطول أو الوزن أو معدل الاستقلاب في المجتمع. يُعد المنحنى نتيجة لعوامل متعددة، بعضها جيني genetic (جينات متعددة) والآخر بيئي، تسهم على نحو جماعي في استجابة الفرد للأدوية؛ تتضمن العرق race والجنس sex والنظام الغذائي diet والوزن ودرجة حرارة البيئة والجسم والنظم اليوماوي circadian rhythm والامتصاص والتوزيع والاستقلاب والاطراح excretion وكثافة المستقبلات، دون وجود تأثير غالب لأي عامل مفرد منها.

إن الاختلاف أقل شيوعاً، وغير مستمر discontinuous عندما يكشف الفرق في الاستجابة عن نسبة منعزلة كبيرة أو صغيرة تستجيب على نحو مختلف عن البقية، مثل ذوي الأكسدة الضئيلة للدواء أو ذوي الأستلة السريعة والبطيئة للإيزونيازيد isoniazid. يشيع حدوث الاختلاف غير المستمر عندما يجري ضبط الاستجابة بواسطة مورثة (جين) مفردة. ويشير تعدد الأشكال الجيني genetic polymorphism إلى وجود شكلين غير مستمرين discontinuous أو أكثر في المجتمع من الأنواع species التي تخضع للوراثة البسيطة. ومن المعروف فإن تواتر كل نوع هو 1% أو أكثر.

زمناً للتعافي بعد سحب الدواء (يمكن للسحب التدريجي توفير هذا الزمن؛ وكثيراً ما يُعد إلزامياً وغير مؤذٍ إطلاقاً).

- تحرض تبدلات استقلابية قد تكون تافهة على الأمد القصير، لكنها خطيرة عندما تدوم زمناً طويلاً.
- قد تحدث تأثيرات موضعية ولا سيما في النسيج القابلة للتأثر وتعرض إصابة خلوية خطيرة أو خللاً وظيفياً.
- تزيد قابلية حدوث المرض الداعل intercurrent illness والتأثر مع الأدوية الأخرى التي قد تؤخذ لاستجابات حديثة.

ينبغي توقع حدوث مثل هذه العقابيل مع الاستخدام المطول للدواء. ويمكن تدبير managed هؤلاء المرضى على نحو مأمون، أو بأدنى احتياط من الأذى على الأقل، وتمكينهم من حياة سعيدة، بمعرفة الفيزيولوجيا والباثولوجيا والفارماكولوجيا المتوافقة مع إدراك أن غير المتوقع يقع ("ياهوراشير Horatio ثمة أشياء كثيرة في الجنة والأرض، غير ما نحلم به في فلسفتك"²⁷).

الاختلاف الفردي أو البيولوجي

Individual or biological variation

وصف الأدوية للمجموعات ذات الاختطار الخاص

Prescribing for special risk groups

إن الأفراد الذين يستجيبون للأدوية بطريقة مختلفة، سواء من وقت لآخر أم مع باقي الأفراد، مسألة يومية في الممارسة. ويحتاج الأطباء للتكيف مع الاختلاف الفردي الذي قد يوضح كلاً من الاستجابة الضائرة للدواء وفشل المعالجة. وكثيراً ما توجد مميزات فيزيائية واضحة مثل العمر والعرق race (المورثات genetics) أو المرض، تُحذر الوصاف لضبط جرعة الدواء، ولكن لا توجد ملامح خارجية تدل على هذا، مثل غوز الكولينستيراز الكاذبة pseudocholinesterase التي تسبب شللاً مطولاً بعد إعطاء السوكساميثونيوم suxamethonium. إن فهم أسباب الاختلافات الفردية في الاستجابة

²⁷ W Shakespeare (1561 – 1616) Hamlet: IV.166 "وليام شكسبير

– هاملت".

يهتم علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics باستجابات الدواء المحكومة بالوراثة heredity (انظر أيضاً علم المَجين الدوائي Pharmacogenomics). وتُعَدُّ العوامل الموروثة المسببة للاستجابات المختلفة تجاه الدواء، كيميائية حيوية biochemical شائعة لأن الجينات المفردة تحكِّم إنتاج الإنزيمات. وعادةً ما يجري تعبير expressed تعدد الأشكال الوراثية الدوائية Pharmacogenetics polymorphism في شكل مقدرات capacities استقلابية مختلفة للدواء، أي تعدد فروقاً جينية في الإنزيمات المفردة. وتدعى الاستجابات الشاذة الموروثة تجاه الأدوية بواسطة المورثات المفردة بالتخصاس الذاتي idiosyncrasy ويسبب استجابات زائدة وناقصة وعجيبة تجاه الأدوية.

بعض الحالات الموروثة المُسبِّبة للاستجابات الزائدة أو السامة

SOME HERITABLE CONDITIONS CAUSING INCREASED OR TOXIC RESPONSES

الأكسدة المعيبة Defective oxidation يمكن أن يُعزى الاختلاف في استجابة بعض الأدوية إلى تعدد الأشكال الجيني المكتنف على أكسدة مراكزها الكربونية (راجع الاستقلاب). فَهِمَت الحالة بواسطة الاستقلاب الشاذ والاستجابة تجاه الجرعة المعيارية من الديبريزوكين²⁸ debrisoquine. يمكن تصنيف الأفراد إلى شديدي الأكسدة وضعيفي الأكسدة ويُعدُّ أفراد الصنف الأخير في اختطار

²⁸ جرى كشف أول حالة أكسدة ضعيفة في مختبر RL Smith، وهو أستاذ علم الأدوية الكيميائي الحيوي Biochemical Pharmacology، St Mary's Hospital Medical School, London، الذي كان يستقصي متطلبات الجرعة المتغيرة لمرضى يتناولون دوائين خافضين للضغط هما الديبريزوكين debrisoquine والبيثاندين bethanidine. فكتب مايلي: "تناولت 40 ملغ من سلفات الديبريزوكين؛ فهبط ضغط الدم عندي فجأة إلى 70/50 ملم زئبق في خلال ساعتين ولم أتمكن من الوقوف لمدة أربع ساعات بسبب نقص ضغط الدم الوضعي الضعيف... استغرقت عودة ضغط الدم إلى الطبيعي يومين. وأظهر تحليل البول لذيّ إطاراً كاملاً لجرعة الدواء دون تغير، في حين أمكن للأشخاص الآخرين الذين أظهروا استجابة قليلة وعائية قليلة للجرعة نفسها من الديبريزوكين، تحويله إلى مستقلب 4-هيدروكسي. على كل حال، حفَظَت الأحداث المتضاربة للاستجابة السريعة تجاه الجرعة المفردة من الديبريزوكين البحث لتوضيح هذا وروجَ هذا البحث بالكشف عن المثال الأول لتعدد الأشكال الجيني في أكسدة الدواء".

خاص من الآثار الضائرة للأدوية التي تعتمد إزالة فعاليتها بقوة على نظير الإنزيم isoenzyme المعيب. قد يُبدي الأشخاص الذين ورثوا الشكل المؤكسد الضعيف من السيتوكروم CYP 2D6 استجابات مبالغاً بها أو سامة تجاه الجرعات العيارية لمجال من الأدوية التي تتضمن "البوفورالول bufuralol، والميتوبرولول metoprolol، والتيمولول timolol (إحصار- بيتا- زائد)، والهاالوبريدول haloperidol (هَدئة/ تركين زائدة)، والفليكاينيد flecainide والنورتريبتيلين nortriptyline. ويتراوح تكرار ذوي الأكسدة الضعيفة من 1% لدى الآسيويين إلى 6% لدى البيض (ثمة أكثر من خمسة ملايين من ذوي الأكسدة البطيئة في المملكة المتحدة). بالإضافة لما يجري تمييزه الآن كمجموعة من ذوي الاستقلاب الفائت السرعة؛ الذين قد يفشلون في الاستجابة لجرعات الدواء العيارية. إنَّ الحالة المتميزة المشابهة هي الحالة المُميَّزة بعوز استقلاب الدواء المضاد للصرع الميفينيتوين meph-nytoin (السيتوكروم CYP 2C19) وتصيب 8 - 23% من الآسيويين و 3 - 6% من البيض. وتتضمن ركائز الأدوية الديازيبام diazepam، والسيتالوبرام citalopram، والأوميزازول omeprazol والبروغوانيل proguanil. يصيب تعدد أشكال السيتوكروم CYP 2C9 حوالي 30% من الناس ويؤدي إلى الاستقلاب البطيء (واختطار السمية) للوارفارين warfarin، والتولبوتاميد tolbutamide واللوسارتان losartan.

تُعَدُّ الأستلة Acetylation طريقاً هاماً لاستقلاب كثير من الأدوية التي تمتلك مجموعة أميدية amide (-NH₂). وأظهرت الدراسات السكانية أن معظم الأفراد إمّا ذوي أستلة سريعة أو بطيئة ولكنَّ تفاوتاً جدياً نسبة كل منهما بين الأعراق races. يعدُّ حوالي 90% من اليابانيين ذوي أستلة سريعة rapid acetylators في حين تكون النسبة 50% أو أقل لدى المجتمعات الغربية. وإنَّ اتجاهات ذوي الأستلة السريعة على طول الساحل الآسيوي الباسيفيكي أعلى قرب القطب (حوالي 95%) ويهبط باتجاه الاستواء.

تُعدُّ حالة الأستلة وثيقة الصلة بالمعالجة ببعض الأدوية إذ قد يسبب الإيزونيازيد اعتلالاً عصبياً neuropathy محيطياً عند

ذوي الأستلة البطيئة بالجرعات العيانية ويضاف البيريدوكسين pyridoxine إلى النظام العلاجي المضاد للتدرن (السل) عند وجود اختطار خاص كما في الداء السكري diabetes والكحولية والفشل الكلوي. ويشيع نُخر الخلايا الكبدية الحاجة مع الآيزونيازيد عند ذوي الأستلة السريعة، ربما لأهم يشكلون مستقبلاً ساماً للكبد على نحو أسرع. ويسبب السلفاسالازين (ساليسيلازو سلفايريدين) (الذي يستخدم لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي) آثاراً ضائرة أكثر تكراراً لدى بطيئي الأستلة، ربما بسبب مُكوّن السلفايريدين الذي تُزال فعاليته بالأستلة. يبدو أن الدابسون dapsone يسبب انحلالاً دموياً للكريات الحمراء أكثر لدى بطيئي الأستلة؛ وقد يحتاج سريعو الأستلة إلى جرعات أكبر لضبط التهاب الجلد الهربسي الشكل dermatitis herpetiformis والجذام leprosy. قد يسبب الهيدرالازين hydralazine والبروكايناميد نشوء أضداد النوى antinuclear antibodies في البلازما عند بطيئي الأستلة وترقى بعضها إلى ذئبة حمامية lupus erythematosus بجموعية.

عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فسفات Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency إن فعالية G6PD هامة لتكامل الخلية الدموية الحمراء خلال سلسلة من التفاعلات:

- تعدّ مصدراً هاماً لفُسفات ثنائي نكليوتيد النيكوتين والأدينين المُختزل reduced nicotinamide-adenine dinucleotide (NADPH) الذي يحافظ على غلوتاتيون glutathione الكرية الحمراء بشكله المختزل.
- يعد الغلوتاتيون المختزل ضرورياً لحفظ الهيموغلوبين بحالته المختزلة (حديدوز ferrous) أكثر من حالة الحديدك ferric (ميتهموغلوبين) العديمة الفائدة في حمل الأكسجين.
- يُحلّ بناء الميتهموغلوبين في الكريات الحمر بوظيفة مجموعات السلفهيدريل ولاسيماً المترابطة مع ثبات غشاء الخلية الحمراء. قد يعاني الأفراد المصابون بعوز G6PD من انحلال الدم الحاد acute haemolysis إذا تعرضوا للمواد المؤكسدة التي تتضمن الأدوية.

وتحدث نوبة episode انحلال دم متميزة بعد 2 - 3 أيام من بداية تناول الدواء. ويُعد انحلال الدم محدداً ذاتياً self-limiting، إذ تتأثر الخلايا الحمر الأقدم ذات المحتوى الأقل من الإنزيم. وتعد هذه الحالة شائعة لدى الأفارقة وفي دول البحر المتوسط والشرق الأوسط وجنوب شرق آسيا ولدى سلالاهم، وتصيب هذه الحالة ما يزيد عن 100 مليون نسمة عبر العالم. ولما كان هذا العوز ناتجاً عن وراثه إحدى المتغيرات الكثيرة لإنزيم G6PD فسيظهر الأفراد المصابين ذوي قابلية مختلفة لانحلال الدم، أي إن المادة التي تؤثر على نحو ضائر بشخص مصاب بعوز G6PD قد لا تضر بآخر. وعادة ما يتعلق هذا بالجرعة. وتُطبق الدلائل التالية²⁹.

تتضمن الأدوية التي تحمل اختطاراً محدداً لانحلال الدم لدى معظم المصابين بعوز G6PD: الدابسون dapsone (والسلفونات sulphones الأخرى)، وزرقة الميثيلين، والنيريدازول niridazole، والنتروفورانتوين، والباماكين pamaquin، والبريماكين primaquine، ومضادات الميكروبات الكينولونية وبعض السلفوناميدات.

وتتضمن الأدوية التي تحمل اختطاراً ممكناً على انحلال الدم لدى بعض المصابين بعوز G6PD: الأسبرين (عندما تتعدى الجرعة 1 غرام/يوم)، والميناديون menadione، والبروبنيسيد probenecid، والإكينيدين، والكلوروكين chloroquine والكينين quinine (يعد كل منهما مقبولا في الملاريا الحادة).

وثمة أشخاص مصابون لديهم استعداد للإصابة عند تعرضهم للنترات nitrates، والأنيلينات والنافثالينات (الموجودة في كرات العث moth balls). ويتعرض بعض الأفراد ولاسيما الأطفال لانحلال الدم بعد تناول الفولة العريضة "الفول Vicia faba" ومن هنا أتى المصطلح³⁰ "فوال favism".

²⁹ Data based on British National Formulary, 2002. استندت

المعطيات إلى كتيب الوصفات الوطني البريطاني عام 2002.

³⁰ الخطر الذي فهمه فيثاغورس Pythagoras (فيلسوف إغريقي، - 500

580 قبل الميلاد). - 56:345 Clinical Genetics 1999 Nebert D W

يُلقَّب الجرذان ذوي المورث gene "بالجرذان - المتفوقة super-rats في الأوساط العامة".

مقاومة الهيبارين Resistance to heparin يتطلب المصابون بعوز مضاد الثرومبين antithrombin deficiency جرعات ضخمة في المعالجة بالهيبارين من أجل التأثير المضاد للتخثر. (يعتمد فعل الهيبارين على وجود مضاد الثرومبين في البلازما).

مقاومة السوكساميثونيوم Resistance to suxamethonium تُشير هذه الحالة النادرة بفعالية زائدة للكولينستيراز الكاذبة pseudocholinesterase وفشل الجرعات الطبيعية للسوكساميثونيوم في إحداث استرخاء عضلي (قارن مع عوز الكولينستيراز، الوارد سابقاً).

مقاومة الفيتامين D Resistance to vitamin D يُطوّر الأفراد الرّخد rickets الذي يستجيب فقط للجرعات الضخمة من الفيتامين D، أي حوالي ألف ضعف من الجرعة المعيارية.

يجري تعيين المقاومة الجرثومية Bacterial resistance جينياً ولهذا أهمية سريرية عظيمة.

الاستنتاج CONCLUSION

من المؤكد اكتشاف الكثير من الفروق الجينية المفردة الهامة سريرياً تجاه الأدوية مع التقدم في تحديد مكونات الجين genome البشري ووظائفها. وحالماً يجري فهم الفرق الجيني، أي التفاعل الاستقلابي، يمكن التكهّن بما يحدث بسبب إعطاء أدوية ذات بنى جزيئية خصوصية. ولكن الاهتمام بما ينبغي تحريه لدى المرضى روتينياً من أجل مثل هذه الفروق في استجابة الدواء، يُعدّ شأنًا ذا أهمية سريرية واقتصادية ولوجستية.

تأثيرات البيئة والمضيف

Environmental and host influences

تسهم بعض العوامل المتعلقة بالأفراد وبيئتهم في فروق الاستجابة الدوائية. وإن دورها الدقيق على العموم أقل توثيقاً

عوز الكولينستيراز الكاذبة Pseudocholinesterase deficiency يُنهى فعل الإحصار العصبي العضلي للسكسوميثونيوم suxamethonium بواسطة الكولينستيراز الكاذبة البلازمية. تُحلّم الكولينستيراز "الحقيقية" (أستيل كولينستيراز) الأستيل كولين المنطلق من النهايات العصبية في حين تحتوي نسج مختلفة والبلازما على إنزيمات استراز esterases أخرى غير نوعية أي "الكاذبة pseudo". يُشكّل الأفراد المصابون كمية قليلة من الكولينستيراز الكاذبة البلازمية وهكذا ينقص استقلاب السكسوميثونيوم على نحو خطير. ويظهر هذا العوز على نحو مميّز إلى العيان عندما يفشل المريض في التنفس التلقائي بعد العملية الجراحية، وقد يخضع للتهوية المساعدة لعدة ساعات. ينبغي البحث عن أقارب الفرد المصاب بهذا العوز وعن مثل الشذوذات الموروثة الأخرى التي تحمل اختطراً يمكن تجنبه avoidable، وتقييم اختطارهم الذاتي وإخبارهم بالنتيجة. يقارب انتشار عوز الكولينستيراز الكاذبة في المملكة المتحدة 1 من كل 2500.

فرط الحرارة الخبيث Malignant hyperthermia

البرفيرية Porphyria

ناقلة الميثيل للثيوبورين Thiopurine methyltransferase

الكحول Alcohol

بعض الحالات القابلة للورثة المسببة لاستجابات

دوائية منقوصة

SOME HERITABLE CONDITIONS CAUSING DECREASED DRUG RESPONSES

مقاومة مضادات التخثر الكومارينية Resistance to coumarin anticoagulants يتفاوت المصابون بهذا الشذوذ الموروث والنادر تفاوتاً في الإنزيم الذي يحول الفيتامين K إلى شكله المختزل والفعال، وهو الإنزيم الذي تثبطه الكومارينات على نحو طبيعي؛ يتطلب المرضى 20 ضعفاً أو أكثر من الجرعة المعتادة للحصول على استجابة سريرية كافية. وتحدث حالة مشابهة أيضاً عند الجرذان وتمتلك أهمية عملية كاستخدام الوافارين warfarin والكومارين coumarin كسّم للجرذ

الجرعة المفرطة، مع الهيكساكلورفين مثلاً hexachlorophane المستخدم في مساحيق التعفير dusting والمستحلبات emulsions للوقاية من العدوى.

تعني الممانعة الزائدة المفهومة تجاه اختبار الأدوية لدى الأطفال، نقصان المعلومات التي يعول عليها عادةً. والعديد من الأدوية غير مرخصة للاستخدام عند الأطفال، ويجب أن يكون وصفها "خارج الترخيص"، وتُفهم هذه الممارسة على أنها ضرورية ولو لم تكن مُعززة فعلياً من قبل السلطات المنظمة للأدوية في المملكة المتحدة UK.

يتأثر توزع Distribution الأدوية بالحقيقة التي تقدر أن ماء الجسم الإجمالي عند الوليد neonate هو حوالي 80% بالمقارنة مع 65% للأطفال الأكبر. ولذلك:

- تحتاج جرعات الشروع priming المتعلقة بالوزن من الأمينوغليكوزيدات، والأمينوفيلين، والديجوكسين والفوروسميد frusemide لأن تكون أكبر من أجل الولدان neonates مقارنة مع الأطفال الأكبر.

- لا يُعد ارتباط الأدوية مع بروتينات البلازما الأقل شدةً ذا أهمية سريرية عامة ولكن يوجد اختطار هام من ارتفاع بيليروبين البلازما (عند الوليد) عقب إزاحته من مقرات ارتباطه مع البروتينات بواسطة الفيتامين K، وأوساط تباين الأشعة السينية أو الإندوميثاسين.

الاستقلاب Metabolism على الرغم من وجود النظم الإنزيمية التي تزيل فعالية الأدوية عند الولادة فإن عدم النضوج الوظيفي immature ولاسيما عند الطفل المبسر (الخدج) أي المولود قبل الأوان preterm وخصوصاً من أجل الأكسدة والاقتران مع حمض الغلوكورونيك. تسبب عدم قابلية اقتران الكلورامفينيكول وعدم إزالة فعاليته بالنتيجة، وتسبب المتلازمة "الرمادية grey" القاتلة fatal عند الولدان. وسرعان ما تزداد القدرة على استقلاب الدواء بعد الأسابيع الأولى من الحياة وقد يتطلب الأطفال والفيتان جرعة متعلقة بالوزن أكبر من البالغين بسبب معدلات استقلابهم الأسرع.

الإزالة أو الاطراح Elimination تكون معدلات

من حالة العوامل الجينية ولكن يجري توضيح مجالها وتعقيدها بواسطة القائمة التالية من العوامل: المرشحة وهي: العمر، والجنس sex، والحمل، والإرضاع، والتمرين exercise، وضوء الشمس، والاختلافات اليومية والموسمية، والنظام الغذائي diet، والكرb stress، والحمى fever، وسوء التغذية malnutrition، والمدخول الكحولي، وتدخين التبغ أو الحشيش cannabis ووظيفة الجهاز القلبي الوعائي والمعدني المعوي والكبد والكلي والمناعي والكلوي³¹. وتجري مناقشة أكثر التأثيرات الوثيقة الصلة بالموضوع هنا.

العمر AGE

الوليد، الرضيع والطفل³² Neonate, infant and child

تختلف الكينونات البشرية الفتية young عن البالغين adults كثيراً ليس بالحجم فحسب بل في نسب أجسامهم ومقوماتها ووظيفة أجهزتهم الفيزيولوجية أيضاً. تنعكس هذه الفروق في طريقة إيداء الجسم واستجابته للأدوية وتعد وثيقة الصلة بوصف الأدوية.

- يُعد الامتصاص المستقيمي rectal فعلاً مع المستحضر formulation الملائم ويستعمل للديازيپام والثيوفيلينات theophyllines؛ وقد يُفضّل هذا الطريق مع الرضيع infant غير المتعاون.

- يميل الطريق العضلي intramuscular أو تحت الجلد subcutaneous لإعطاء تراكيز بلازمية غير متكهنّة مثل الديجوكسين أو الجنتاميسين gentamicin بسبب النسبة المنخفضة نسبياً للعضل الهيكلي skeletal muscle والدهن fat. فيفضل الإعطاء داخل الوريد intravenous لدى الوليد newborn المعتل جداً.

- إن الأدوية والمواد الأخرى التي توضع على غمس مع الجلد سريعة الامتصاص طالما كان الجلد مُمهيأً hydrated جيداً والطبقة المتقرنة stratum coreneum رقيقة، وقد تنتج سمية

³¹ Vessell E S 1982 Clinical Pharmacology and Therapeutics

31: 1

³² إن عمر الوليد neonate هو أقل من 1 شهر وأما الرضيع infant فهو ما بين 1-12 شهر.

- التبدلات الجسمية للعمر التي تتطلب تعديل نُظْم تقدير الجرعات dosage.

قد يكون امتصاص Absorption الأدوية أقل قليلاً بسبب إنقاص الجريان الدموي المعدي المعوي والحركية motility، لكن قلماً يُعدّ هذا التأثير هاماً.

يتأثر التوزع Distribution بالتبدلات التالية:

- ثمة نقصان هام في كتلة الجسم Ican body mass أي القليل الدهن بحيث توفر جرعات البالغ المعيارية مقداراً أكبر من الدواء لكل كيلو غرام.
- يُعدّ ماء الجسم الإجمالي أقل ويعد حجم توزع الأدوية الذوبة في الماء أقل بصفة عامة. وهكذا قد تتجاوز الجرعات المعيارية للأدوية ما هو مطلوب ولا سيما جرعات الشروع priming من الأدوية الذوبة في الماء.
- يميل تركيز الألبومين البلازمي للمحافظة عليه لدى المسنين الأصحاء ولكن قد ينقص بالمرض المزمن متيحاً المجال لنسبة أكبر من الدواء غير المرتبط (الحُر)؛ وقد يعدّ هذا هاماً عند إعطاء جرعات الشروع.

- يُنقص الاستقلاب Metabolism بسبب انخفاض كتلة الكبد والجريان الدموي الكبدي. وبالنتيجة:
- تكون إزالة فعالية الدواء الاستقلابية أبطأ.
- إن الأدوية التي عادةً ما تزال بشدة في المرور الأول خلال الكبد، تظهر بتركيز أكبر في الدوران المحموي وتدوم فيه لمدة أطول. ولذا ثمة سبب خاص مبدئياً لاستخدام جرعات أخفض لمعظم مضادات الذهان neuroleptics ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والعوامل المضادة لاضطراب النظم القلبي.
- تبدو القدرة على تحريض الإنزيم الكبدي منقوصة.

الإزالة أو الاطراح Elimination ينقص الجريان الدموي

الكلوي والترشيح الكببي والإفراز النببي مع العمر فوق 55 عاماً، ولا يُشار لهذا الانحدار بارتفاع تركيز كرياتينين المصل بسبب تناقص إنتاج هذا المُستقلب نتيجة تناقص الكتلة العضلية المترابط مع العمر. ويعد كرياتينين مصل المسنين

الترشيح الكببي والإفراز النببي وعودة الامتصاص reabsorption منخفضة عند الوليد (وهي أخفض عند الأطفال المتسرين، أي المولودين قبل الأوان) وتصل إلى قيم البالغ في ما يتعلق بمساحة سطح الجسم في الشهور 2 - 5. لذا يجب إعطاء الأدوية التي تُزال بوساطة الكلية (مثل، الأمينوغليكوزيدات، والينسيلينات، ومدرات البول) بجرعة منقوصة؛ وتعد الجرعات اليومية المتعلقة بمساحة سطح الجسم أو وزنه، نفسها لجميع الأعمار بعد حوالي 6 أشهر.

تقدير جرعة الصغار Dosage in the young لا يوجد

دور مفرد أو صيغة وافية لجميع الحالات. يمكن إنجاز الجرعة بتدرجات وزن الجسم ولكن قد يُفرض هذا الأسلوب في جرعة الطفل السمين الذي ينبغي حساب وزنه المثالي من العمر والطول. تعد الجرعات المستندة إلى مساحة سطح الجسم أدقّ عموماً ويُحذّر مراعاة كل من وزن الجسم والطول ووضعها بالحساب³³. وقد تستعمل حقيقة أن مساحة سطح الإنسان البالغ الذي يزن 70 كيلو غراماً هي 1.8 متراً مربعاً والمعادلة هي:

الجرعة التقريبية = مساحة سطح الطفل (م²) / 1.8 × جرعة البالغ
وتزداد المعلومات بإجراء القياسات الحرائكية الدوائية والديناميكية الدوائية عندما تسنح الفرص. وتتاح الإرشادات العامة في كتيّبات الوصفات مثل كتيّب الوصفات الوطني البريطاني، والنشرات المتخصصة³⁴.

The elderly المسنون

- يزداد وقوع التفاعلات الدوائية الضائرة طرداً مع عمر المسنين، ولا سيما بعد عمر 65 عاماً بسبب:
- العدد المتزايد من الأدوية التي يحتاجون لتناولها لأنهم يميلون للإصابة بالأمراض المتعددة.
- الامتثال الضعيف لنظم الجرعات dosing.

³³ على سبيل المثال: Insley J 1996 A Paediatric Vade-Mecum,

13th Edition, London, Arnold

³⁴ Royal College of Paediatrics and Child Health, Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. Pocket Medicines for Children. 2001, London

2. لا تقم بوصف الأدوية غير المفيدة. فكّر بحرص قبل إعطاء الشخص المسن دواءً قد يمتلك تأثيرات جانبية كبيرة وقم بمراعاة البدائل.
3. فكّر بالجرعة. هل تلائم التبدلات الممكنة بحسب الحالة الفيزيولوجية للمريض؟ هل تلائم الوظيفة الكلوية والكبدية للمريض مع الزمن؟
4. فكّر بالمستحضر formulation الدوائي. هل القرص tablet هو الشكل الأفضل للدواء أم أن الحقن، أو التحميلة أو الشراب أفضل؟ هل الدواء موزن packaged بما يناسب المريض المسن، وضع في ذهنك أي حالة إعاقة؟
5. افترض أي أعراض جديدة قد تنجم عن التأثيرات الجانبية للدواء أو الأندر بسبب سحب الدواء. لا تعالج التأثيرات الجانبية للدواء بدواء آخر (بالتأكيد) إلا ما ندر.
6. خذ تاريخ الدواء بحرص. واضعاً في ذهنك إمكانية التأثير مع المواد التي قد يتناولها المريض دون معرفتك مثل العلاجات العشبية غير الموصوفة وغيرها، والأدوية القديمة المأخوذة من خزانة الدواء أو الأدوية المأخوذة من الأصدقاء.
7. استخدم التوليفات الدوائية الثابتة fixed combinations فقط عندما تكون منطقية ومدروسة جيداً وتساعد على الامتثال أو تحسّن التحمل tolerance أو النجاعة. وإن قلة من التوليفات الثابتة تلبس هذا المعيار.
8. عند إضافة دواء جديد إلى النظام العلاجي، انظر فيما إذا كان من الممكن سحب دواء آخر.
9. حاول التأكد واضبط كفاية امتثال المريض بوساطة عدّ الأقراص المتبقية مثلاً. هل جرى إرشاد المريض (أو أقربائه) بطريقة ملائمة؟
10. تذكر أن إيقاف الدواء هام مثل الشروع به.

لا يتحمل المسنون بصورة خاصة (فوق 80 عام) مضادات الدّهان (التي تعطي من أجل التخليط الذهني confusion وكذلك مُدرات البول التي تعطي في تورّم swelling الكاحل الوضعي وليس بسبب فشل القلب) التي تسبب تبدلات كهربية electrolyte ضائرة. وقد يؤدي كل من هذين الصنفين إلى الإدخال للمستشفى "للمواطنين الشيوخ" senior

بالحقيقة ضمن مجال التركيز الطبيعي للبالغين الفتيان حتى عندما تكون تصفية الكرياتينين 50 مل/ دقيقة (مقارنة مع 127 مل/دقيقة لدى الذكر البالغ). ويزداد الاختطار الخاص بالآثار الضائرة مع الأدوية التي تُزال على نحو رئيسي بوساطة الكلية وذات النسبة العلاجية الصغيرة، أي الأمينوغليكوزيدات والكلوربروباميد chlorpropamide والديجوكسين والليثيوم.

قد تعدل الاستجابة الديناميكية الدوائية Pharma-codynamic مع العمر لإنتاج تأثير أكبر أو أصغر مقارنة مع المتوقع عند البالغين الأصغر عمراً، وعلى سبيل المثال:

- تنتج الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي استجابةً مبالغاً بها بما يتعلق بالتوقع من التركيز البلازمي، وقد تمتلك المهدئات sedatives والمنومات hypnotics تأثيرات الحُمّار hangover الواضحة. وتُميل هذه الأدوية أيضاً أكثر لإحماذ التنفس بسبب كون السعة الحيوية vital capacity والسعة التنفسية القصوى maximum capacity breathing أقل لدى المسنين.
- تبدو استجابة ناهضات المُستقبلة الأدرينية - البيتا β -adrenoceptor وضوادها ضئيلة لدى كبار المسنين، ويعتقد أن السبب هو نقصان عدد المُستقبّلات.
- تنقص حساسية مُستقبلة الضغط مما يؤدي لأرجحية نقص ضغط الدم الانتصابي arthostatic مع الأدوية التي تنقص ضغط الدم.

تجتمع هذه الفروق الحرائكية الدوائية والديناميكية الدوائية مع مسائل أكثر خصوصية بالمسنين وأشمل، وتجّد تعبيراً في اختيار الأدوية من أجل هذه الفئة العمرية واستخدامها كما يلي:

قواعد وصف الدواء للمسنين³⁵

Rules of prescribing for the elderly

1. فكّر في ضرورة الأدوية. هل التشخيص صحيح وكامل؟ هل الدواء ضروري فعلاً؟ هل يوجد بديل أفضل؟

³⁵ بالإذن من Gaird FI (ed) 1984 Drugs for the elderly. WHO (Europe) Copenhagen.

المصابين بغيوبة جزئية semicomatose الذين يستحقون معالجة أفضل من الأصغر منهم سناً.

الحمل PREGNANCY

تحدث تبدلات فيزيولوجية عميقة مع تطور الحمل وتتضمن تركيب السائل والنسيج.

الامتصاص Absorption تنقص الحركية المعوية ولكن لا يبدو أي خلل رئيسي في امتصاص الدواء باستثناء الإفراغ المعدي الناقص الذي يؤجل ظهور الأدوية المعطاة فموياً في البلازما ولا سيما أثناء الولادة labour. ويُعدّ الامتصاص من المقر داخل العضل ذا مردود بسبب زيادة إرواء النسيج الناجم عن توسع الأوعية.

التوزع Distribution يزداد ماء الجسم الإجمالي حتى 8 لتر ممّا يخلق حيزاً أكبر قد تتوزع ضمنه الأدوية الذوابة في الماء. ويُنحط ألبومين البلازما (الطبيعي 33 - 55 غرام/لتر) إلى حوالي 10 غرام/لتر نتيجة لتخفيف الدم haemodilution. وهكذا يوجد نطاق لزيادة التركيز الحر من الأدوية التي ترتبط بالألبومين. على كل حال، يُعدّ الدواء غير المرتبط حرّاً في التوزع والاستقلاب والاطراح، أي لا يتغير التركيز الحر (والفعال فارماكولوجياً) للفينيتوين phenytoin على الرغم من نقصان التركيز البلازمي الإجمالي.

لذلك قد يُضلل رصد الدواء العلاجي المفسّر من خلال التراكيز الملائمة للمرأة غير الحامل. إن الإرشادات العامة المفيدة أثناء الحمل هي المحافظة على التراكيز عند النهاية الأخفض من المجال الموصى به. تزداد دهون الجسم حوالي 4 كيلو غرام وتوفّر مستودعاً للأدوية الذوابة في الشحوم.

يزداد الاستقلاب الكبدي Hepatic metabolism على الرغم من عدم زيادة جريان الدم إلى الكبد. ولذلك ثمة زيادة في تصفية clearance الأدوية مثل الفينيتوين والثيوفيلين التي يعتمد معدل إزالتها على فعالية الإنزيمات الكبدية. ولا تتغير تصفية الأدوية التي تُستقلب بسرعة التي يعتمد معدل إزالتها على إيتائها إلى الكبد، أي على الجريان الدموي الكبدي، ومثال ذلك، البيثيدين pethidine.

الإزالة والاطراح Elimination يتضاعف الجريان البلازمي الكلوي تقريباً ويحدث فقدان أكثر سرعة للأدوية المطروحة من الكلية، ومثال ذلك، الأموكسيسيلين، الذي ينبغي مضاعفة جرعته لمكافحة العدوى المجموعية (لكن ليس من أجل عداوى السبيل البولي حيث تُركّز البنسيلينات في البول بدرجة مرتفعة).

المشيمة Placenta: (راجع أعلاه).

المرض DISEASE

التبدلات الحرائكية الدوائية Pharmacokinetic changes

الامتصاص Absorption

- قد تؤدي الجراحة التي تكتنف قطع المعى واستئصالها إلى سوء امتصاص الحديد وحمض الفوليك والفيتامينات الذوابة في الدهن بعد استئصال المعدة الجزئي، وإلى سوء امتصاص الفيتامين B₁₂ بعد قطع اللغائفي ileal resection.
- يتداخل الإفراغ المعدي المؤجل والركود المعدي أثناء هجمة الشقيقة مع امتصاص الأدوية.
- يؤجل نتاج القلب المنخفض جداً بسبب فشل القلب أو الصدمة (مع تضيق الأوعية المحيطية) الامتصاص من المقرات تحت الجلدية أو العضلية، ويثبط الجريان الدموي الكبدي المنقوص وجود الأدوية ذات الانطراح السريع من الكبد والنسي تعتمد إزالتها على معدل وجودها فيه، ويثبط وجودها في البلازما، ومثال ذلك، اللغوكاين lignocaine.

التوزع Distribution يسمح نقص ألبومين الدم من أي سبب، مثل الحروق، أو سوء التغذية، أو الإنتان sepsis، بنسبة كبيرة من الدواء الحر (غير المرتبط) في البلازما. وعلى الرغم من توافر الدواء الحر للاستقلاب والاطراح يبقى الاختطار من الاستجابات المُحسّنة أو الضائرة ولا سيما مع الجرعات البديئة من الأدوية التي ترتبط مع البروتين بدرجة عالية، مثل، الفينيتوين phenytoin.

الاستقلاب Metabolism يؤثر المرض الالتهابي الحاد للكبد (الفيروسي، الكحولي) والتشمع/cirrhosis على

الإفراغ المعدي وامتصاص أدوية محددة؛ وقد ينقص التركيز البلازمي للأميسيلين والريفاميسين كثيراً عندما تؤخذ المعدة ممتلئة. ويتداخل الكالسوم في اللبن مثلاً، وبطريقة خاصة جداً مع امتصاص التراسيكلينات والحديد iron (بوساطة الخَلْب chelation).

• يترايط استبدال البروتين بالدهن أو السكريات في النظام الغذائي، مع زيادة معدلات أكسدة الدواء. وتعرض بعض العوامل التغذوية النوعية الإنزيمات المستقلة للدواء، مثل، الكحول، ولحم البقر المشوي على الفحم، والكربن والكربن المسوق.

يسبب سوء التغذية البروتينية تغيرات قد تؤثر على الحرائك الدوائية مثل نقص وزن الجسم، والقدرة الاستقلالية الكبدية المنقوصة، ونقص بروتين الدم hypoproteinaemia.

تُنَقَّص فلافونويدات الليمون Citrus flavinoids في عصير الكريب فروت (وليس في البرتقال) الاستقلاب الكبدية وقد تؤدي إلى اختطار سمية الأميودارون amiodarone، والثيروفينادين terfenadine (اضطراب نظم القلب)، ومركبات البنزوديازيبين benzodiazepines (التهذئة الزائدة)، والسكلوسبورين ciclosporin، والفيلوديبيين felodipine (انخفاض ضغط دم).

وتدعى التغيرات في فعل الدواء الحادثة بوساطة النظام الغذائي بالتأثرات الغذائية الدوائية drug-food interactions.

التأثرات الدوائية Drug interactions

تحدث الاستجابة عند إعطاء الدواء؛ إذا أعطي دواء ثان وتغيرت الاستجابة للدواء الأول فيقال عن ذلك حدوث التأثير الدوائي³⁶. وقد يعدّ التأثير الدوائي مرغوباً أو غير مرغوب، أي نافعاً أو ضاراً. ويقصد إحداث ذلك في المعالجة المتعددة الأدوية للسُّل أي التدرن tuberculosis وكذلك عند إعطاء النالوكسون naloxone لعلاج الجرعة المفرطة من المورفين.

كلّ من وظيفة الخلايا الكبدية والجريان الدموي خلال الكبد. ويؤدي الاستخلاص المنقوص للأدوية ذات التصفية الطبيعية الشديدة بالعبور الأول خلال الكبد، إلى استخلاصها المنقوص من البلازما وإلى زيادة الإتاحة المجموعة لأدوية مثل الميتوبرولول metoprolol، واللايتولول labetolol والكلورميثيلازول chlormethiazole. ويظهر كثير من الأدوية الأخرى عمراً نصفياً مطوّلاً وتصفيةً منقوصة لدى المصابين بمرض الكبد المزمن، مثل الديازيبام، والتولبوتاميد tolbutamide، والريفاميسين (انظر الأدوية والكبد). ويمتلك المرض الدرقي thyroid التأثيرات المتوقعة، أي يُعَجِّل استقلاب الدواء في فرط نشاط الدرغ hyperthyroidism وينقص الاستقلاب الدوائي في نقص نشاط الدرغ hypothyroidism.

الإزالة Elimination إن لمرض الكلية تأثيرات عميقة على الحرائك الدوائية ومن ثم على أفعال الأدوية التي تُزال عبر هذا العضو.

التبدلات الديناميكية الدوائية

Pharmacodynamic changes

- يمكن تأريث الهجمات الربوية من خلال محصرات المُسْتَقْبَلَات الأدرينية - البيتا β -adrenoceptor blocker.
- يَجْعَل تَحَلُّل وظيفة المركز التنفسي (الضغط المرتفع داخل القحف intracranial، القصور الرئوي الوخيم) المرضى غير متحمّلين للأفيونيات opioids، ويمكن في الحقيقة لأي مهدئ sedative أن يورث فشلاً تنفسياً.
- يوجب إحتشاء عضل القلب لاضطراب نظم قلبي مع غليكوزيدات الديجيتال أو محاكيات الودي.
- يُسَاء إلى الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis بوساطة الكينين quinine والكينيدين quinidine ولا يتحمل المصابون بالوهن العضلي العوامل المحصرة للوصل العضلي العصبي التنافسية competitive neuromuscular blocking agents والمضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية.

الطعام FOOD

- يُوجَّل وجود الطعام في المعدة ولاسيما القوت الدهني،

³⁶ يستعمل أيضاً مصطلح التأثير الدوائي - الدوائي للتمييز عن التأثير الغذائي - الدوائي والتأثر مع النواقل الداخلية المنشأ endogenous والمهرمونات.

وإن وصف الدواء المحرّض للإنزيمات الاستقلابية لامرأة تتناول توليفاً لمُناع حمل فموي إستروجيني بروجستروني oestrogen/progestogen كآثر مرغوب، يُعدّ إرباكاً عندما يحدث لديها حمل. ومع أن التأثيرات الدراماتيكية غير المقصودة تجذب معظم الانتباه وهي الموضوع الرئيسي لهذا القسم فينبغي أن لا تُشغَل الانتباه عن التأثيرات العلاجية المفيدة الكثيرة التي تعدّ أسساً لتعدد الأدوية الرشيد rational polypharmacy. ويُشار إلى هذه التأثيرات ضمن هذا الكتاب في كل مناسبة لذلك.

الأهمية السريرية للتأثيرات الدوائية

CLINICAL IMPORTANCE OF DRUG INTERACTIONS

تُعدّ التوليفات الممكنة أكثر من 64 مليون توليفة عندما يحدد الأطباء وصفهم للأدوية وفقاً لقائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية (WHO) ويصف الأطباء أربعة أدوية لأي مريض في وقت واحد. ولاشك في مدى الحجم الكبير الذي قد يودّع في الذاكرة أو على الورق من عدد التأثيرات الدوائية التي قد تحدث في هذا الوضع المتصور. ولكن مشاهدة إمكانية تبديل أحد الأدوية للاستعداد disposition لدواء آخر ولتأثيره على نحو قابل للقياس لا تعني بالضرورة أن التأثير ذا أهمية سريرية. تُسلط الضوء في هذا القسم على الظروف الممكنة لحدوث التأثيرات الهامة سريرياً، ونصف أساسها الفارماكولوجي ونوفر هيكلاً ترسيمياً لاستعراف التأثيرات الدوائية أثناء الممارسة السريرية.

تميل التأثيرات الدوائية الضائرة الهامة سريرياً إلى الحدوث مع ما يلي:

- الأدوية التي تمتلك منحى جرعة استجابة شديد الانحدار steep ومنسباً علاجياً صغيراً بحيث تؤدي التغيرات الكمية الصغيرة نسبياً عند المقر المستهدف، أي المُستقبلة أو الإنزيم، إلى تبدلات أساسية في التأثير، كما يحدث مع الديجوكسين أو الليثيوم.
- الأدوية المعروفة كمحرّضات إنزيمية أو مثبطات إنزيمية.
- الأدوية التي تُظهر استقلالاً قابلاً للتشبع (حرائك الرتبة

صفر)، عندما يؤدي التداخل الصغير مع الحرائك إلى تبديل كبير في التركيز البلازمي كالفيمنتوين Phenytoin، والثيوفيلين مثلاً.

- الأدوية المستخدمة لأمد طويل والتي تتطلب تركيزاً بلازمياً دقيقاً مثل مانعات الحمل الفموية، والأدوية المضادة للصرع، والأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي، والليثيوم.
- عند استخدام الأدوية التي قد تتأثر في علاج المرض نفسه، فتزيد من صُدْف تأثيراتها بإعطائها معاً، إذ قد يُسبب إعطاء الثيوفيلين مع السالبتامول للربو، اضطراب نظم قلبي.
- عند الإصابة بعلّة وخيمة، وعند الذين قد يتناولون أدوية عديدة؛ وقد يصعب تمييز علامات المرض العلاجي المنشأ iatrogenic عن المرض الموجود بحيث قد لا تتحمل حالة المريض الضرر الإضافي.
- عند المصابين بالضعف الوخيم في الكبد أو الكلية، وهما العضوان الرئيسيان للذان ينهيان فعل الدواء.
- عند المستنّ، الذين يميلون إلى امتلاك باثولوجيا متعددة وقد يتناولون أدوية عديدة معاً ولديهم استعداد خاص للتأثر الدوائية الضائرة.

الأسس الفارماكولوجية للتأثيرات الدوائية

PHARMACOLOGICAL BASIS OF DRUG INTERACTIONS

لابدّ من بعض المعرفة عن الأسس الفارماكولوجية للطريقة الممكنة لتبديل أحد الأدوية لفعل دواء آخر، ومن المفيد الحصول على التأثيرات المطلوبة لتمييز التأثيرات غير المطلوبة وللتوقي منها.

ثمة نوعان رئيسان للتأثيرات الدوائية هما:

1. التأثير الديناميكي الدوائي: يعمل كل من الدوائين على المقر المستهدف للتأثير السريري ويؤدي كلاهما تآزراً synergism أو تضاداً antagonist. وقد تؤثر الأدوية على المُستقبلات نفسها أو على مُستقبلات مختلفة أو على عمليات، متوسطة لنتائج بيولوجية متشابهة. تتضمن الأمثلة

استعراف التآثرات الدوائية الكامنة

IDENTIFYING POTENTIAL DRUG INTERACTIONS

يمكن أن تتأثر الأدوية في أي مرحلة عند خلطها مع الأدوية الأخرى في مستحضر صيدلاني أو تتأثر سيرياً، ومثال ذلك، التسريب الوريدي i.v infusion أو في الحقنة syringe وحتى اطراحها النهائي كما هي أو كمستقلبات. وعندما يضاف دواء إلى نظام دوائي قائم يمكن للطبيب تقييم إمكانات التأثير بالتفكير المنطقي خلال التالي الاعتيادي للعمليات التي يخضع لها الدواء والمعنونة بآكراً في هذا الفصل، إذ قد تحدث التآثرات كما يلي:

- خارج الجسم،
- عند مقر الامتصاص،
- أثناء التوزع،
- على المُستقبلات أو على أجهزة الجسم (التآثرات الديناميكية الدوائية)،
- أثناء الاستقلاب،
- أثناء الاطراح.

التآثرات خارج الجسم

INTERACTIONS OUTSIDE THE BODY

تقدّم السوائل الوريدية نطاقاً خاصاً للتآثرات (التنافرات incompatibilities) عند إضافة الأدوية إلى مستودع reservoir الحقنة syringe لعدد من الأسباب. غالباً ما تكون حموضاً عضوية ضعيفة أو أسساً. وهي غير ذوابة عادةً، ولا بدّ لكي تذوب من تحضيرها كأصلاح. وببساطة، يمكن أن يؤدي مزج محاليل الأملاح إلى عدم الثبات الذي قد يكون واضحاً أو غير واضح من خلال التبدل المرئي في المحلول، مثلاً الترسيب. إضافة إلى امتلاك المحاليل لقدرة دائرة buffering ضئيلة فتتبدل الباهاء pH سريعاً مع الأدوية المضافة. وقد يؤدي تخفيف الدواء في سائل المستودع أيضاً إلى نقصان الثبات stability.

يمكن أن ينتج فقدان كبير للفاعلية potency بسبب التنافر incompatibility بين سائل التسريب والدواء المضاف إليه. وتعدّ مسائل التنافر معقدة ولكن المصادر النوعية

ما يلي: الكحول + البنزوديازيبين (لإحداث التهدئة sedation)، المورفين + النالوكسون (لمعاكسة فرط الجرعة الأفيونية)، الريفامبيسين + الأيزونيازيد (توليف فعال مضاد للسّل).

2. التآثر الحركي الدوائي: تتأثر الأدوية بعيداً عن المقر المستهدف وتُبدّل التراكمات البلازمية (والنسج الأخرى) بحيث يتبدّل مقدار الدواء عند المقر المستهدف للتأثير السريري، فمثلاً يُنقص التحريض الإنزيمي بتأثير الريفامبيسين التركيز البلازمي للوفارين؛ يرفع التشيط الإنزيمي بتأثير السيروفلوكساسين ciprofloxacin تركيز الثيوفيلين.

قد يؤدي التآثر إلى تضاد antagonism أو تآزر.

التضاد Antagonism يحدث عندما يُعاكس فعل أحد الأدوية فعل الدواء الآخر. يمتلك الدوران تأثيرات ديناميكية دوائية متعاكسة ببساطة، ومثال ذلك، يُظهر الهيستامين والأدرينالين تضاداً فيزيولوجياً أو وظيفياً على القصبات؛ أو يتنافس اللواغمان على المُستقبل الدوائية نفسها على نحو عكوس reversibly إذ يُظهر الفلومازينيل flumazenil والبنزوديازيبينات تضاداً تنافسياً competitive.

التآزر Synergism³⁷ نوعان هما:

1. الجمع summation أو الإضافة addition يحدث عندما تكون تأثيرات الدوائين اللذين يمتلكان الفعل نفسه مضافة additive، أي، $2 + 2 = 4$ (يمتلك محصر المُستقبل الأدرينية - البيتا مع المُدرّ الثيازيد تأثيراً مضافاً مضاداً لفرط ضغط الدم).

2. التأييد potentiation يحدث عندما يزيد أحد الدوائين من فعل الآخر أي، $2 + 2 = 5$. كثيراً ما يمتلك كلٌّ من الدوائين الفعل المعنسي (تريميثوبريم trimethoprim مع سلفوناميد) وكثيراً ما يفتقد أحد الدوائين للفعل المعنسي (بنزيرازيد benserazide مع الليفودوبا)، أي، $2 + 0 = 5$.

³⁷ كلمة إغريقية: معاً syn، يعمل ergos.

الحلقات (التأثير المضاد للمُسكارين)، قد يؤجل امتصاص الأدوية الأخرى وينقصه. تُنقص المسهلات purgatives الزمن المستغرق في الأمعاء الدقيقة وتعطي فرصة أقل لامتصاص المواد القليلة الذوبان مثل الستيرويدات الكظرية والديجوكسين.

التبدلات في النيبب المعوي Alterations in gut flora

بتأثير مضادات المكروبات قد تقوي مضادات التخثر القموية عبر إنقاص التخليق الجرثومي للفيتامين K (غالباً بعد إعطاء مضادات المكروبات قموياً وبجرعات كبيرة فقط كما في معالجة الملوية البوابية *Helicobacter pylori*).

تتمثل التأثيرات خارج المعى باستخدام الهيالورونيداز لتعزيز انتشار الحقن تحت الجلد s.c.injection وبإضافة مضيققات الأوعية، ومثال ذلك، الأدرينالين، والفيلبريسين felypressin إلى المبتجات أو المخدرات الموضعية لتأجيل الامتصاص وإطالة التنبيج أو التخدير الموضعي على نحو مفيد.

التأثيرات أثناء التوزع

INTERACTIONS DURING DISTRIBUTION

قد تسهم الإزاحة من مقرات ارتباط البروتينات البلازمية Displacement from plasma protein binding sites بالتفاعل الضائر. فيمكن للدواء الذي يرتبط بالبروتين بدرجة كبيرة أن يزاح من مقر ارتباطه بواسطة دواء منافس مما يرفع من التركيز الحر (والفعال فارماكولوجياً) للدواء الأول. ومهما يكن، يُعد الدواء غير المرتبط متاحاً للتوزع بعيداً عن البلازما ومتاحاً للاستقلاب والاطراح. وتكمن النتيجة الشائعة في العودة السريعة للتركيز الحر للدواء المزاح قريباً من قيمته الأصلية ويكون أي تأثير إضافي عابراً.

ثمة آلية ثانية تعمل غالباً لكي يصبح تأثير الإزاحة هاماً سريرياً: إذ يمكن أن تسبب الفلبروات الصوديوم sodium valproate سمية للفينيتوين phenytoin لأنها تزيج الفينيتوين من مقر ارتباطه على ألبومين البلازما وتثبط استقلابه. وعمل نحو مشابه يزيج الأسرين والبروبنيسيد probenecid (وربما الأدوية المضادة للالتهاب الالاستيرويديّة الأخرى) ضادة حمض الفوليك أي الميثوتريكسات methotrexate من مقر ارتباطها البروتيني وينقصان معدل إفرازه الفعال active secretion

للمعلومات متاحة في الأوراق المطبوعة للمصنّعين وكتيّبات الوصفات أو من صيدلية المستشفى (إذ ينبغي القيام هذه الإضافة منطقياً). يجب اتخاذ القرار العام بمشورة هذه المصادر قبل إضافة الدواء إلى سائل التسريب أو مزجه في الحقنة syringe.

قد يسبب تركيب الأدوية المخلوطة Mixing drugs في الحقنة syringe من أجل الحقن تأثراً، فقد يحتوي أنسولين بروتامين الزنك protamine zinc insulin مثلاً على زيادة من البروتامين الذي يرتبط مع الأنسولين الذواب المضاف ويُنقص التأثير العاجل للجرعة.

التأثيرات في مقر الامتصاص

INTERACTIONS AT SITE OF ABSORPTION

ثمة فرص في البيئة المعقدة للمعى للأدوية كي تتداخل interfere مع بعضها بطريقة مباشرة وغير مباشرة عن طريق تبديل فيزيولوجيا المعى. وغالباً ما تكون النتيجة مُحلّة بالامتصاص.

يعد التأثير الكيميائي المباشر Direct chemical interaction في المعى سبباً هاماً في إنقاص الامتصاص. تشكل مضادات الحموضة antacids التي تحتوي الألومنيوم والمغنيزيوم معقدات لا ذوابة مع التتراسيكلينات والحديد والبريدنيزولون prednisolone ويحتوي اللبن كمية كافية من الكالسيوم لتثبيط كبند رئيسي من النظام الغذائي عند تناول التتراسيكلينات. يتداخل الكوليستيرامين cholestyramine مع امتصاص الليفوتيروكسين levothyroxine، والديجوكسين وبعض الأدوية الحمضية، ومثال ذلك، الوافارين warfarin. تُنقص السكرالفات sucralfate من امتصاص الفينيتوين phenytoin. وتعتمد تأثيرات هذا النمط على وجود الدوائين في المعدة في الوقت نفسه، ويمكن منعها عندما يجري فصل الجرعتين بمدة ساعتين على الأقل.

يمكن تبديل حركية المعى بواسطة الأدوية Cut motility may be altered by drugs. إن إبطاء الافراغ المعدي، ومثال ذلك، المسكنات الأفيونية، ومضادات الاكتئاب الثلاثية

من النيبات الكلوية؛ وتعد النتيجة سمية خطيرة بالمثوثريكسات. يُزاح البيلروبين من البروتين الرابط له بفعل السلفوناميدات، والفيتامين K، وأوساط تباين الأشعة السينية X-ray contrast media أو الإندوميثاسين؛ قد يسبب هذا اختطاً هاماً باليرقان النووي kernicterus عند الوليد neonate حيث تعد القدرة على استقلاب البيلروبين غير ناضجة immature لديه. وقد يأخذ التأثير المباشر بين الأدوية مجراه في البلازما، ومثال ذلك، البروتامين protamine مع الهيبارين؛ والديفيريوكسامين desferrioxamine مع الحديد iron؛ وثاني المركابول dimercaprol مع الزرنيخ arsenic (جميعها مفيدة).

قد تسبب الإزاحة من الارتباط النسيجي Displace-ment from tissue binding تأثيرات غير مرغوبة عند إعطاء الكينيدين quinidine لمرضى يتناولون الديجوكسين إذ قد يتضاعف التركيز البلازمي للديجوكسين لأن الكينيدين يزيح الديجوكسين من مقرات ارتباطه في النسيج (وكذلك من بروتينات البلازما). وعلى كل حال، يسهم مثل هذا التأثير بسبب الإزاحة من بروتينات البلازما بآلية إضافية في التأثير الإجمالي، حيث يُحل الكينيدين أيضاً بالاطراح الكلوي renal excretion للديجوكسين.

التأثيرات المباشرة على المستقبلات أو على أجهزة الجسم

INTERACTIONS DIRECTLY ON RECEPTORS OR ON BODY SYSTEMS

يتضمن هذا التصنيف للتأثيرات الديناميكية الحيوية تأثيرات نوعية بين الأدوية على المستقبلات نفسها، وتتضمن تأثيرات أقل دقة تكتنف العضو أو الجهاز نفسه في الجسم؛ ويتبدل فعل الدواء بالنتيجة مهما يكن التوضيح دقيقاً.

يوفر الفعل على المستقبلات Action on receptors أمثلة ضخمة. وتُشاهد التأثيرات النافعة مع فرط الجرعة overdose، كاستخدام النالوكسون naloxone لمعالجة فرط جرعة المورفين (المستقبلات الأفيونية)، والأتروبين لمعاكسة مضاد الكولينستراز anticholinesterase، أي التسمم بمبيد حشري insecticide.

poisoning (مُستقبلات الأسيتيل كولين)، والأيزوبروتيرينول isoproterenol (إيزوبرينالين) لمعالجة الجرعة المفرطة من محصر المستقبلات الأدرينية - البيتا (المستقبلات الأدرينية - البيتا β -adrenoceptor)، والفتولامين phentolamine من أجل تأثير مثبط أو أكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase inhibitor - مع المحاكى الردي sympathomimetic (المستقبلات الأدرينية - الألفا α -adrenoceptor).

تتضمن التأثيرات غير المطلوبة فقدان التأثير المضاد لفرط ضغط الدم لمحصرات البيتا β -blockers عند تناول أدوية الزكام common cold التي تحتوي الإفيدرين ephedrine، أو الفينيل بروبانولامين phenylpropanolamine أو الفينيليفرين phenylephrine، وغالباً من دون علم الطبيب؛ يُعدّ فعلها الناهض على المستقبلات الأدرينية - الألفا α -adrenoceptor غير مُقيد لدى المرضى المُحصري البيتا β -blocked.

الأفعال على أجهزة الجسم Actions on body systems
توفر نطاقاً لتنوعية من التأثيرات. وتُظهر القائمة التالية شيئاً من مجال الاحتمالات؛ وقد توجد غيرها في حسابات الأدوية الفردية:

محصرات المستقبلات الأدرينية - البيتا تفقد بعض النجاعة المضادة لفرط الضغط عندما تعطى معها الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)، ولا سيما الاندوميثاسين؛ يتضمن التأثير تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية بواسطة الكلية مما يؤدي لاحتباس الصوديوم.

مدرات البول Diuretics، ولا سيما العروية loop، تفقد نجاعتها إذا ما أعطيت مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs؛ وقد تتضمن الآلية تثبيطاً لتخليق البروستاغلاندين كما سبق.

إضافات البوتاسيوم Potassium supplements التي تعطى مع المدرات المحتفظة بالبوتاسيوم، ومثال ذلك، الأميلوريد amiloride، والسبيرونولاكتون spironolactone، أو مع مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ACE-inhibitors قد تسبب فرط بوتاسيوم الدم hyperkalaemia الخطير.

الديجوكسين هو أكثر فعالية، ولكنه أكثر سمية بوجود نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia الذي قد يحدث بتأثير مدرات الشيازيد أو مدرات العروة loop.

الفيراباميل Vrapamil المعطى وريدياً مع مُحَصِّر بيتا، مثل الأتينولول atenolol لأجل تسرع القلب فوق البطيني supraventricular، قد يسبب بطء قلب bradycardia خطير حيث يؤجِّل الدواء النقل الأذيني البطيني -atrioventricular conduction.

الثيوفيلين يقوي التأثيرات الأدرينية البيتا، للسالبوتامول salbutamol مثلاً، وقد يحدث اضطراب نظم قلبي أثناء معالجة الربو.

سمية اللينيوم قد تحدث إذا أعطي معه مُدر ثيازيدي؛ عندما يزداد نفاذ depletion الصوديوم وارتشاف الليثيوم بوساطة النبيب الكلوي الداني proximal ويزداد تركيزه البلازمي.

الأدوية المخدَّمة للجهاز العصبي المركزي التي تتضمن البنزوديازيبينات، ومضادات الهيستامين على المُستَقْبَلَة H_1 ، والكحول، والفينوثيازينات phenothiazines، والأدوية المضادة للصرع، تتأثر مع بعضها لتزيد تأثيراتها المهدئة.

مدرات العروة loop diuretics والمضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية هي سامة للأذن ototoxic بالجرعات الكبيرة؛ تزداد فرصة الحدوث الضائر عند إعطائهما معاً.

التأثيرات أثناء الاستقلاب

INTERACTION DURING METABOLISM

التحريض الإنزيمي Enzyme induction بتأثير الأدوية والمواد الأخرى يُسرِّع الاستقلاب ويُعدُّ سبباً للفشل العلاجي وفيما يلي بعض الأمثلة على ذلك:

يزداد استقلاب الستيرويدات المانعة للحمل الفموية عند إضافة محرِّض للإنزيمات كالفينتوين phenytoin، وقد حدَّت الحمل غير المخطط له unplanned (يكسب الأطباء دعوى الإهمال على نحو ناجح باستمرار).

يمكن استعمال مانع الحمل الفموي الاستروجيني القوي المحتوى بهذه الحالة (أو استخدام طريقة بديلة مانعة للحمل)؛

لا يُعدُّ المحتوى الإستروجيني زائداً على نحو كافٍ عندما يحدث نزف يتخلَّل العلاج. يزداد استقلاب البروجسترونات progestogens أيضاً بسبب تحريض الإنزيمات.

ضبط الفعل المضاد للتخثر بالوارفارين warfarin يعتمد على حالة ثبات الإزالة بوساطة الاستقلاب. ويؤدي تحريض الإنزيمات إلى استقلاب سريع للوارفارين، ونقصان الضبط المضاد للتخثر والخطر من حدوث الخثار thrombosis. وبالعكس، عندما يكون التضييق المضاد للتخثر للمريض ثابتاً على الوارفارين مع العامل المحرِّض للإنزيمات، ثمة خطر من النزف haemorrhage بسبب إيقاف العامل المحرِّض لأن الوارفارين يُزال عندئذ بمعدل أبطأ.

ابتلاع الكحول المزمن يسبب تحريضاً للإنزيمات ممَّا يشرح تحمُّل tolerance المبتَّحات أو المخدرات الهيدروكربونية والتولبوتاميد tolbutamide المشاهد لدى الكحوليين.

السكلوسبورين Cyclosporin يُستَقْبَل على نحو شامل؛ وقد ينقص تركيزه في الدم بسبب تحريض الإنزيمات بوساطة الريفامبيسين مع خطر كبت المناعة غير الكافي الذي يشكل خطراً على العضو المغروس أو طَعْم نقي العظم organ or marrow transplant.

تنشيط الإنزيم بتأثير الأدوية يقوي الأدوية الأخرى التي تُزال فعاليتها عبر الاستقلاب، مما يحدث تفاعلات ضائرة. وتظهر الأمثلة لاحقاً وسيلاحظ أن مثبطات نظائر الإنزيم isoenzymes للستوكروم الصغورية P450 هي الشكل السائد. وتُذكر الأدوية التي تتأثر معها أيضاً ولكن القائمة غير كاملة، وينبغي وجود وعي عام حول احتمال التنشيط الاستقلابي عند استخدام الأدوية التالية:

السيميتدين Cimetidine يُعدُّ مثبطاً للعديد من نظائر إنزيمات الستوكروم P450 مما يقوي عدداً كبيراً من الأدوية التي عادة ما تُستَقْبَل بوساطة هذا النظام، وعلى نحو ملحوظ، الثيوفيلين، والوارفارين، والفينتوين phenytoin والبروبرانولول propranolol وقد يحدث تنشيط الاستقلاب حتى 50% اعتماداً على الدواء المتأثر عند تناول 2000 ملغ/يوم من السيميتدين.

الدواء (Drug overdose).

التداخل مع النقل الفعال Interference with active transport
تمر الحموض العضوية من الدم إلى البول من خلال النقل الفعال عبر الظهارة epithelium النسيجية الكلوية. ويُطرح معظم البنسلين بهذا الطريق. ويتنافس البرونسيديد Probenecid، وهو حمض عضوي، مع البنسلين بنجاح على نظام النقل هذا، وقد يُستعمل لإطالة فعل البنسلين عندما يُعَدَّ الإعطاء المتكرر غير عملي كما في الأمراض المنقولة جنسياً، حيث يُعَدَّ الامتثال ضعيفاً ورديء السمعة. إنَّ التداخل مع الاطراح الكلوي للميثوتريكسات methotrexate بواسطة الأسبرين، وللزيدوفودين zidovudine بواسطة البرونسيديد وللديجوكسين بواسطة الكينيدين، يسهم في التأثيرات الضارة مع هذه التوليفات بقوة.

دليل القراءة الاضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Chamberlain G 1991 The changing body in pregnancy. British Medical Journal 302: 719-722
Ito S 2000 Drug therapy for breast-feeding women. New England Journal of Medicine 343: 118-126
Koren G, Pastuszak A, Ito S 1998 Drugs in pregnancy. New England Journal of Medicine 338: 1128-1137
Pirmohamed M 2001 Pharmacogenetics and pharmacogenomics. British Journal of Clinical Pharmacology 54: 345-357
Report 1997 Medication for older people. Royal College of Physicians, London
Rolf S, Harper N J N 1995 Ability of hospital doctors to calculate drug doses. British Medical Journal 310: 1173
Roses A D 1997 Pharmacogenetics and future drug development and delivery. Lancet 355: 1358-1361
Strauss S E 2001 Geriatric medicine. British Medical Journal 322: 86-88
Tucker G T 2000 Chiral switches. Lancet 355: 1085-1087

الإريثروميسين Erythromycin يشبط نظير إنزيم السيوكروم P450 ويُحَلَّ باستقلاب الثيوفيلين، والوارفارين، والكاربامازيبين carbamazepine والميثيل بيريدنيزولون methylprednisolon. ويبلغ متوسط نقصان تصفية الدواء 20 - 25%.

مضادات الميكروبات الكينولونية Quinolone antimicrobials
تثبط نظائر إنزيمات نوعية للسيوكروم P450 المسؤولة عن استقلاب الميثيل زانثينات methylxanthines، وهكذا تُنَقِّص تصفية الثيوفيلين بواسطة السيبروفلوكساسين ciprofloxacin.

مبطلات أكسيداز أحادي الأمين Monoamine oxidase inhibitors (MAOI)
لا تُعَدَّ انتقائية تماماً لأكسيداز أحادي الأمين MAO وتُحَلَّ باستقلاب مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات وبعض محاكيات الودي، ومثال ذلك، الفينيل بروبانولامين، والأمفيتامين amphetamine، وتُحَلَّ أيضاً باستقلاب المسكنات الأفيونية، ولا سيما البيتيدين pethidine، وتُحَلَّ باستقلاب المركابتوبورين mercaptopurine. فالبروات الصوديوم لا تبدو مثبطة نوعية وتُحَلَّ باستقلاب الفنتونين phenytoin، والفينوباربيتون والريميدون primidone. مبطلات إسترداد السيروتونين النوعية Serotonin specific reuptake inhibitors (راجع الفصل 19).

الآلورينول Allopurinol
يشبط أكسيداز الزانثين xanthine oxidase نوعياً ولذا يمنع استقلاب الآزاثيوبرين azathioprine إلى المركابتوبورين mercaptopurine (مع سمية خطيرة ممكنة الحدوث).

التأثيرات أثناء الاطراح

INTERACTIONS DURING EXCRETION

تحدث في الكلية تأثيرات هامة سريرياً منها ما هو نافع ومنها ما هو ضار جداً.

التداخل مع الانتشار المُفَعَّل Interference with active diffusion
يمكن إنقاص عودة امتصاص reabsorption الدواء عبر النيبب الكلوي renal tubule، وزيادة اطراحه، بتبديل باهاء pH البول (انظر فرط جرعة

التأثيرات غير المرغوبة والتفاعلات الدوائية الضائرة

Unwanted effects and adverse drug reactions

التخفيف من التأثيرات غير المرغوبة من الأدوية.

ثمة اتفاق عام على أن الأدوية الموصوفة للمرض تسبب هي نفسها مقداراً خطيراً من المرض (التفاعلات الضائرة)، يتراوح من مجرد عدم الملائمة inconvenience إلى العجز الدائم والموت. يكره المرضى إمكانية أن تسبب لهم الأدوية بالمرض أيضاً (ولاسيما عندما لا يجري إخطارهم) لأن القصد من الأدوية هو تفريج المعاناة. لذا لا بدّ من معرفة مدى المرض الذي تحدثه ولماذا، وهكذا يمكن القيام بالإجراءات الوقائية.

لا يكفي قياس وقوع التفاعلات الضائرة للأدوية وطبيعتها ووخامتها، على الرغم من كون المعطيات الدقيقة مفيدة بوضوح. ولا بدّ من أن نضع بالحسبان أو أن نحاول مراعاة التأثيرات التي يمكن تجنبها (عبر الاختيار والاستعمال الحاذق) والتي لا يمكن تفاديها (المتأصل inherent في الدواء أو المريض). ويمكن أيضاً أن تكون الآثار الضائرة المختلفة مسألة ذات درجة مختلفة لأناس مختلفين.

ولا بدّ من تقييم طُرُز التفاعلات الضائرة بعضها تجاه الآخر إذ لا يوجد أمل من إزالة جميع الآثار الضائرة للأدوية. وقد يسبب أحد الأدوية على نحو متكرر تأثيرات مَرَضِيَّة صَغُرَى ولكنه لا يُهَدِّدُ الحياة، ومع ذلك لا يَحْبِذُ المرضى هذا وقد يتناولونه على نحو غير منتظم مما يسبب الضرر الذاتي لهم. وقد يكون تناول دواء آخر مُرَضِيّاً بحيث يتناوله المرضى على نحو متسّق مع المنفعة، ولكن ينذر أن يقتل شخصاً ما. ومن غير الواضح ما هو الدواء الذي يعد الأفضل.

يكون بعض المرضى، مثلاً، المصابين بقصة أرجية allergy

الملخص

- الخلفية Background
- التعاريف Definitions
- التسبب Causation: درجات الإدانة.
- التيقظ الدوائي Pharmacovigilance والوبائيات الدوائية Pharmacoepidemiology
- التصنيف Classification
- الأسباب Causes
- الأرجية في الاستجابة للدواء.
- تأثيرات الإعطاء المطول: سمية العضو المزمّنة.
- الآثار الضائرة على التوالد أو الإنجاب.

الخلفية Background

شفيت البارحة من مرضي

فقد مت الليلة الماضية من طبيبي¹.

إن الطبيعة معتدلة، أي لا تملك "نوايا" تجاه البشر، ومع ذلك فهي ليست الأفضل لديهم عادةً. يُقرّر الجنس البشري رغبته لتفادي المعاناة من الموت، وبأن بعض التأثيرات البيولوجية للأدوية مرغوبة (علاجية) وبعضها غير مرغوبة (ضائرة). وإضافةً لهذا التقسيم الاعتباري الذي ليس له قواعد بيولوجية أساسية، يجري تعزيز التأثيرات غير المرغوبة وحتى إحداثها بوساطة عوامل غير دوائية عديدة جداً. وبسبب هذا النوع من العوامل يجب القيام بمحاولات تضع في حسابها

¹ من، العلاج أسوأ من المرض (Matthew Prior (1664-1721).

التأثيرات الثانوية Secondary effects هي عقابيل غير مباشرة للفعل الأولي للدواء والأمثلة هي: عوز الفيتامين أو العدوى الانتهازية التي قد تحدث عند مرضى يتبدّل لديهم النبيت flora المعوي الطبيعي بتأثير المضادات الحيوية؛ عدم تحمّل الديجوكسين بسبب نقص بوتاسيوم الدم المحرّض بملدّر بولي.

عدم التحمّل Intolerance يعني عتبة منخفضة تجاه الفعل الديناميكي الدوائي الطبيعي للدواء. يتفاوت الأفراد كثيراً في استعدادهم تجاه الأدوية ويعد الأفراد عند أحد أطراف منحني التوزيع الطبيعي غير متحملين للأدوية ومتحملين عند الطرف الآخر.

التحساس الذاتي Idiosyncrasy (راجع علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics) ينطوي على تفاعل شاذ كيميائي ومتأصل تجاه الدواء وغالباً بسبب الشذوذ الجيني مثل البرفيرية prophyria.

التسبب: درجات الإدانة

Causation: degrees of conviction

تقدم المساهمة المعوّل عليها في علاقة السبب بالتأثير المشكلة الأكبر في هذا الميدان. تُساعد الدرجات التالية من الإدانة في عزو الأحداث الضائرة إلى الأدوية²:

- **النهائية Definite**: يُعدّ الزمن التالي لتناول الدواء معقولاً؛ يتناسب الحدث event مع ما هو معروف عن الدواء؛ يتوقف الحدث بإيقاف الدواء؛ يعود مع استئناف إعطاء الدواء. (قلّما ينصح به).
- **الاحتمالية Probable**: يُعدّ الزمن التالي معقولاً؛ يتناسب الحدث مع ما يُعرف عن الدواء؛ يتوقف الحدث بإيقاف الدواء؛ الحدث غير موضّح على نحو معقول غير مرض المريض.
- **الممكنة Possible**: يعدّ الزمن التالي معقولاً؛ يتناسب الحدث

أو الذين لديهم تفاعلات سابقة تجاه الأدوية أميل للإصابة بتفاعل ضائر آخر بمقدار قد يصل إلى أربعة أضعاف، وهكذا لا يكون وقوع التفاعل الضائر متساوياً. ومن المفيد أيضاً اكتشاف أسباب التفاعلات الضائرة، ويمكن استعمال مثل هذه المعرفة لجعل التفاعلات غير القابلة للتحنّب الآن قابلة لذلك.

يمكن أن تُنقص الآثار الضائرة القابلة للتحنّب من خلال الوصف الأحذق للدواء، وهذا يعني أنه يجب أن يجد الأطباء وقتاً أفضل، من بين جميع المطالبات الأخرى من وقتهم، لفهم الأدوية وفهم مرضاهم والأمراض التي تصيب مرضاهم كذلك.

التعاريف Definitions

يُعد العديد من التأثيرات غير المرغوبة من الأدوية تافهاً طبيّاً، والأفضل تثبيت مصطلح التأثيرات (الآثار) الجانبية side-effects من أجل التأثيرات الصغيرة من أحداث/تأثيرات النمط A بغرض تحنّب التضخيم في أشكال المرض المحرّض بالدواء.

ينبغي أن ينحصر تعريف مصطلح التفاعل الضائر Adverse reaction بما يلي: التأثيرات الضائرة harmful والمزعجة الخطيرة التي تحدث بجرعات يقصد منها التأثير العلاجي (الذي يتضمن التأثير الوقائي أو التشخيصي) ويستدعي إنقاص الجرعة أو سحب الدواء و/أو التنبؤ بالمخاطر في الإعطاء المُستقبلي؛ تعد التأثيرات بهذا الترتيب هامة في تقييم المرض المحرّض بالدواء في المجتمع.

السمية Toxicity تنطوي على فعل مباشر للدواء عادةً بالجرعة العالية، الضارة بالخلايا، ومثال ذلك، ضرر الكبد من فرط جرعة الباراسيتامول، وضرر العصب القحفي الثامن من الجنتاميسين. تعد جميع الأدوية من أجل الغايات العملية سامة بالجرعة المفرطة التي يمكن أن تكون مُطلقة أو نسبية؛ قد تغطي الجرعة المعتادة في الحالة الأخيرة ولكنها قد تكون سامة بسبب الشذوذ المُستبطّن في المريض، كالمرض الكلوي. وتُعدّ التطفرية mutagenicity والسرطنة carcinogenicity والإمساخ teratogenicity (أنظر الفهرس) حالات خاصة من السمية.

² Journal of the American Medical Association 1975, 234: 1236.

العلّة المحرّضة بالدواء

DRUG - INDUCED ILLNESS

- يمكن تحليل اكتشاف العلة المحرّضة بالدواء كما يلي³:
- الدواء الذي كثيراً ما يُحرّض علّة غير نادرة: ويميل هذا التأثير للكشف من خلال المراقبة السريرية أثناء ترخيص التجارب العلاجية الرسمية (قبل التسويق) ويجري التخلّي عن الدواء دائماً على وجه التقريب؛ لكن، يُستبعد بعض المرضى على نحو طبيعي من مثل هذه التجارب كالمراة الحامل، حيث يجري التحري لاحقاً.
- الدواء الذي نادراً ما يحرض علّة غير شائعة: يحل هذا التأثير للبقاء من دون اكتشاف.
- الدواء الذي قلما يحرض علّة غير نادرة: يحل هذا التأثير للبقاء من دون اكتشاف قبل إطلاق الدواء للوصف العام؛ ينبغي تحري التأثير من خلال المراقبة السريرية غير الرسمية أو أثناء أي ترصد بعد التسجيل وتعزيزه عبر دراسة الحالة ذات الشاهد case-control study (راجع الفصل الرابع)، ومثال ذلك، الكلورامفينيكول وفقر الدم اللاتنسجي aplastic anemia؛ والبراكتولول والمتلازمة المخاطية العينية الجلدية oculomucocutaneous syndrome.
- الدواء الذي كثيراً ما يحرض علّة غير شائعة: لن يُكتشف هذا التأثير عبر المراقبة السريرية غير الرسمية. قد يُكتشف في التجارب العلاجية الرسمية وفي دراسات الحالة ذات الشاهد إذا كان شائعاً جداً، ولكنه قد يتطلب دراسات الأتراب المشاهدة عندما يكون شائعاً على نحو معتدل فقط، ومثال ذلك، تأثيرات اضطراب النظم المحرّض proarrhythmic بالأدوية المضادة لاضطراب النظم antiarrhythmic.
- الآثار الضائرة ووقوع العلة بالدواء ضمن مجال متوسط: قد تلزم لكل من دراسة الحالة ذات الشاهد والدراسات الأترابية cohort.
- يمكن اكتساب بعض الانطباع حول ملامح العلة المحرّضة بالدواء من الإحصاءات التالية:

مع ما يُعرف عن الدواء؛ يمكن أن ينتج الحدث سريعاً عن مرض المريض أو عن معالجة أخرى.

- الشرطية Conditional: يعدّ الزمن التالي معقولاً؛ لا يتناسب الحدث مع ما يعرف عن الدواء، قد لا يفسر الحدث تفسيراً معقولاً بمرض المريض.
- مشكوكاً بها Doubtful: لا يُلبّي الحدث المعايير السابقة.

تمييز التفاعلات الدوائية الضائرة

adverse drug reactions. يجب أن تُراعى إمكانية السبب الدوائي عند وقوع حدث غير متوقع ليس له سبب واضح. ويُعدّ التمييز بين التقدم الطبيعي للمرض والتدهور المحرّض بالدواء تحدياً من نوع خاص إذ قد يثير الصوديوم في المستحضرات المضادة للحموضة فشلاً قليلاً، وقد تُحرّض مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات نوبات صرعية، وقد يُحدّث التشنج القضيبي bronchospasm بوساطة الأسبرين عند بعض الربوئين asthmatics.

التيقظ الدوائي والوبائيات الدوائية

Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology

- الطرق المبدئية لجمع المعطيات حول التفاعلات الضائرة (التيقظ الدوائي) هي:
- الدراسات التحريية Experimental studies، أي التجارب العلاجية الرسمية من المراحل 1 - 3. توفر هذه التجارب معطيات يُعَوَّل عليها فقط حول الأحداث الأشيع حيث أنها تكتنف أعداداً صغيرة نسبياً من المرضى (مئات)؛ إنها تكشف عن وقوع يصل حتى 1/200.
- دراسات المشاهدة Observational studies، حيث يُراقب الدواء وبأياً ضمن شروط الاستعمال الطبيعي في المجتمع، أي الوبائيات الدوائية. تتضمن التقنيات المستعملة في دراسات بعد التسويق (المرحلة 4) الدراسة الأترابية المشاهدة observational cohort study ودراسة الحالة ذات الشاهد case-control study. ولقد وصفت هذه الأنظمة في الفصل الرابع.

³ نقلًا من: Jick H 1977 New England Journal of Medicine 296: 481-485.

سابقاً؛ قد نقوم بالاختطارات المُبرَّرة على أمل مساعدتهم؛ يمكن أن يحصل الخطأ غير المعلوم في مثل هذه الحالات ضد المريض. ومن جهة أخرى، لا يوجد شك في قابلية تفادي بعض هذه الحوادث. وعادةً ما تتوضح كثيراً قابلية تجنب avoidability عند مراجعة سلوك المعالجة بعد الوفاة، أي بإدراك طبيعة الكارثة بعد وقوعها مقارنةً مع مجريات زمن حدوثها.

قال السير⁶ Anthony Carlisle، في أوائل النصف الأول من القرن التاسع عشر "يُعدّ الطب فنّاً وَجِدَ بالحُدُس conjecture وجرى تحسينه القتل العمد murder". على الرغم من التقدم السريع للطب، لا تزال توجد حلقة من الحقيقة في ذلك التصريح لأي شخص يُتابع إدخال الأدوية الجديدة ويلاحظ طريقة ظهور التقارير حول التأثيرات السمية الخطيرة بعد كلّ الحماس الباكر لها. ويكمن التحدي في إيجاد النظم الحالية لتحري التفاعلات الضائرة التي أتت إلى الوجود وتجنبها على نحو كبير مع اليقظة من خلال كوارث الثاليدومايد thalidomide، والبراكتولول practolol والبنوكسابروفين benxoaprofen (راجع الفصل 5)؛ يزداد تعقيد هذه النظم الآن كجزء فعال من تطوير الأدوية.

كان "قتل الديجيتال للناس" وهذه حقيقة، علامة خفية أخرى حول هذا الحلل العلاجي. وضع William Withering عام 1785 قواعد لاستعمال الديجيتال وما زالت مفيدة حتى اليوم. وأدى إهمال هذه القواعد في معاناة لا لزوم لها للمصابين بفشل القلب لأكثر من قرن حتى أُعيد اكتشاف المعايير العلاجية. يمكن لأي دواء كثير الاستعمال أن يضرّ بالفعل.

ثمة إيجاب مطلق على الأطباء لاستعمال الأدوية التي تكبدوا عناء تعليم أنفسهم حيالها فقط.

لا تعتمد المعالجة الفعالية على الاختيار الصحيح للأدوية فقط ولكن تعتمد أيضاً على استعمالها الصحيح. وكثيراً ما يجري تناسي الأخيرة ويُدان الدواء ويوصم بعدم الفائدة عندما يستعمل بجرعة أو بطريقة تحول على نحو مطلق دون النتيجة

• تسبب التفاعلات الضائرة 2-3% من الاستشارات في الممارسة العامة.

• تُشكّل التفاعلات الضائرة 5% من جميع الإدخالات إلى المستشفيات.

• يُعدّ معدل الوقوع incidence الإجمالي لدى مرضى المستشفى الداخليين 10 - 20% مع إمكانية إطالة الإقامة في المستشفى لدى 2 - 10% من مرضى الأجنحة الطبية الوجيهة.

• أظهرت مراجعة لسجلات التحري عن أسباب الوفاة في مقاطعة تعداد سكانها 1.19 مليون (المملكة المتحدة) في الفترة 1986-1991 أن ما بين 3277 تحقيقاً عن الوفاة، كان عشرة منها بسبب الأخطاء في وصف الدواء وحدثت 36 بواسطة التفاعلات الدوائية الضائرة⁴. ومع ذلك، أُنهم 17 طبيباً في المملكة المتحدة بالقتل غير العمد manslaughter في التسعينات 1990s مقارنةً مع اثنين في العقد السابقيين، انعكاساً للاستعداد الأكبر لدعوة الشرطة أو المقاضاة⁵.

• العوامل المؤهبة: العمر فوق 60 عاماً أو أقل من شهر واحد، والإناث female، والتاريخ السابق للتفاعل الضائر، والمرض الكبدى أو الكلوي.

• تحدث التفاعلات الضائرة الأشيع في الأيام المبكرة للمعالجة (الأيام 1 - 10).

لا بدّ من تفادي المواقف المتطرفة الخطيرة أو الإهزامية. يعد الكثير من المعالجات خطيراً، ومثال ذلك، الجراحة، والصدمة الكهربائية، والأدوية، ومن غير الرشيد قبول اختطارات الجراحة من أجل الحصيات الصفراوية أو الفتق hernia وأن نرفض قبول أي اختطار من جميع الأدوية بسبب حالات الخطر بالمقابل.

إنّ العديد من المرضى الذين يُعتقد أن موتهم قد حدثت بتأثير الأدوية جزئياً أو كلياً هم من المرضى على نحو خطير

⁴ Ferner RE, Whittington RM 1994 Journal of the Royal Society of Medicine 87: 145-148.

⁵ Ferner RE 2000 Medication errors that led to manslaughter charges. British Medical Journal 321: 1212-1216.

⁶ قول مشهور من تأييده لاستعمال "منشار النجار البسيط"، في الجراحة.

الناجحة؛ يمكن أن يكون هذا من التأثيرات السلبية الضائرة.

ممارسة عملية كشف التفاعلات الضائرة النادرة

PRACTICALITIES OF DETECTING RARE ADVERSE REACTIONS

جرى في (الجدول 1.8) إعطاء عدد المرضى المطلوبين لإعطاء فرصة جيدة (95%) في كشف تأثير التفاعلات دون خلفية وقوع سابقة والذي يظهر العدد الكبير من المرضى الواجب رصدهم لكشف وقوع الأثر الضائر، حتى المرتفع نسبياً، بافتراض توفر ثلاثة أحداث قبل اتخاذ أي إجراء تنظيمي أو فعل آخر ينبغي القيام به. قد تكون المشكلة في المراتب الكثيرة لمقدار السوء عندما تشبه التفاعلات الضائرة على نحو قريب المرض المعوي ذا الخلفية السابقة من حيث الوقوع في المجتمع.

تحذير Caution يوافق حوالي 80% من الناس غير المتأولين للأدوية على السؤال حول الأعراض (العديدة عادةً) كالتي تكون المعاناة بها كتفاعلات ضائرة أقل شيوعاً تجاه الأدوية. ويجري التشديد على هذه الأعراض (أو إنقاصها) عبر إعطاء الغُفل placebo. لذلك قد تعزى كثير من الأعراض (الصغيرة) إلى الأدوية على نحو خاطئ.

التصنيف Classification

يفضّل تصنيف التفاعلات الضائرة للأدوية تحت العناوين

التالية:

الجدول 1.8: كشف التفاعلات الضائرة النادرة ⁷ .			
الوقوع المتوقع للتفاعل الضائر	عدد المرضى المطلوبين للحدث		
	3 أحداث	2 حدث	1 حدث
1 من 100	650	480	300
1 من 200	1300	960	600
1 من 1000	6500	4800	3000
1 من 2000	13000	9600	6000
1 من 10000	65000	48000	30000

⁷ بالإذن من، متطلبات الأمانة من أجل الاستعمال الأول للأدوية الجديدة. والعوامل التشخيصية لدى الإنسان 1983. CIOMS (WHO).

تحدث التفاعلات (الزائدة) نمط A لدى أي شخص عند إعطاء مقدار كافٍ من الدواء لأنها تعزى إلى زيادة التأثيرات الديناميكية الدوائية الطبيعية، القابلة للتكهّن، والمتعلقة بالجرعة. وهي شائعة وتُنقّص التدبير الحاذق من وقوعها، ومثال ذلك، نقص ضغط الدم الوضعي، ونقص سكر الدم hypo-lycaemia، ونقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia.

تحدث التفاعلات (العجيبة) النمط B عند بعض الأفراد فقط. ولا تُعدّ جزءاً من الفارماكولوجيا الطبيعية للدواء، ولا تتعلق بالجرعة وتعزى إلى أوصاف غير اعتيادية للمرضى المتأثرين مع الدواء. وتُعدّ هذه التأثيرات قابلة للتكهّن إذ تُعرّف الآلية (على الرغم من احتمال كون اختبارات التكهّن باهظة أو غير عملية)، وإلاّ تكون غير قابلة للتكهّن إفرادياً، على الرغم من إمكانية معرفة الوقوع incidence. يتضمّن هذا الصنف التأثيرات غير المرغوبة بسبب الشذوذات الموروثة (تَحسّاس ذاتي idiosyncrasy) (انظر علم الوراثة الدوائي) والعمليات المناعية (انظر الأرجية الدوائية). وتُحسّب هذه من أجل معظم الإصابات fatalities الدوائية.

تحدث التفاعلات (المزمنة) النمط C بسبب التعرّض الطويل الأمد، ومثال ذلك، اعتلال الكلية بالمسكنات analgesic nephropathy، وخلل الحركة dyskinesias مع ليفودوبا levodopa.

التأثيرات (المؤجّلة) النمط D عقب التعرّض المطوّل، ومثال ذلك، التسرطن carcinogenesis أو عقب التعرّض القصير الأمد في زمن حرج، ومثال ذلك، الإمساخ teratogenesis.

تفاعلات (نهاية الاستعمال) نمط E، حيث يُعدّ إيقاف المعالجة المزمنة فجائياً جداً، ومثال ذلك، إيقاف الستيرويد الكظري المُسبّب لِقصور قشر الكُظر الارتدادي، وإيقاف الأفيون opioid المسبب لمتلازمة السحب withdrawal syndrome.

الأسباب Causes

يجب وضع احتمالية السبب الدوائي للحدث بالحسبان دائماً مع وقوع حدث غير اعتيادي أو غير متوقّع دون توضيح

الملائم هنا وصف البُرفريات porphrias، وهي المجموعة النوعية من الاضطرابات التي يُعدّ الوصف الحريص للدواء فيها حيويًا.

تتضمن البُرفريات عدداً من العيوب الإنزيمية المنفردة والمُعَيَّنة جينياً في التخليق البيولوجي للهيم haem. تُميّز البُرفريات الحادة (البُرفرية المتقطعة intermittent الحادة، البُرفرية المرقشة variegate والكوبروبرفيرية الوراثية hereditary coproporphyria) بالهجمات الوخيمة من الخلل الوظيفي العصبي الحشوي المؤثر على نحو رئيسي بسبب أنواع كثيرة من الأدوية (وبوساطة الكحول، والصيام fasting، والعدوى)؛ تتواجد البُرفريات غير الحادة (البُرفرية الجلدية الأجلة porphyria cutanea tarda، والبروتوبُرفرية المكوّنة للحمر erythropoietic protoporphyria، والبُرفرية الخلقية المكوّنة للحمر congenital erythropoietic porphyria) مع التحسّس الضوئي الجلدي cutaneous photosensitivity ويُعدّ الكحول (والإستروجين الموصوف لدى النساء) عاملاً مُعزّزاً رئيسياً لها.

يجري تضبيب تشكيل الهيموغلوبين لدى الأصحاء من أجل كرياتهم الحمراء والإنزيمات المعتمدة على الهيم haem، ومعدل تخليق الهيم من خلال الإرتجاع السلبي negative feedback وفقاً لمقدار الهيم الموجود. فعند الحاجة للهيم يزداد إنتاج الإنزيم الضابط لمعدل سنثاز حمض الدلتا أمينوليفولينيك delta-aminolaevulinic acid (ALA) synthase الذي يوفّر أسُس تشكيل طلائع البُرفرين للهيم. ولكن ثمة عَوَز لأحد الإنزيمات الذي يحوّل البُرفرينات المتنوعة إلى هيم لدى المصابين بالبُرفرية، وهكذا تتراكم البُرفرينات. وتحدث حلقة مَعْيبة: هيم أقل ← سنثاز ALA أكثر ← طلائع بُرفرين أكثر، التي يُحصَر استقلالها، وتحدث الهجمة السريرية.

إن من ورث البُرفرية المتقطعة الحادة acute والبُرفرية المرقشة variegate لم يعان من مساوئ بيولوجية من البيئة الطبيعية وتوالّد مثل السكّان الطبيعيين حتى إدخال الباربيتورات والسلفوناميدات. ولكن يمتلك الآن مساوئ خطيرة تجاه العديد من الأدوية الأخرى التي يمكنها أن

طبيعي يَبْن لدى مريض تناول الدواء سابقاً، ويمكن تصنيف ذلك كما يلي:

- المريض The patient قد يكون موهباً من حيث العمر، والبنية الجينية، والنسزعة للأرجية، والمرض.
- الدواء The drug. تُعدّ العوامل المضادة للسرطان سامة للخلايا cytotoxic بحسب طبيعتها. وتملك بعض الأدوية مثل الديجوكسين منحنيات جرعة إستجابة شديدة الانحدار وتُعدّ أكثر ميلاً لتعرض التفاعلات المُزادة (النمط A)، ولدى الأدوية الأخرى، مثل مضادات الكروبات، ميلاً لإحداث الأرجية وقد تؤدي إلى تفاعلات عجيبة (النمط B). قد تُسبّب مُكوّنات المستحضر، مثل المُلَوّن، والمُنكّه، ومحتوى الصوديوم تفاعلات ضائرة أكثر من الدواء الفعّال.
- الوصّاف The prescriber. قد تحدث التفاعلات الضائرة بسبب استعمال الدواء زمناً طويلاً على نحو غير ملائم (النمط C)، أثناء مرحلة حرجة من الحمل (النمط D)، التوقف على نحو مفاجئ (النمط E) أو عندما يعطى مع أدوية أخرى (التأثرات).

تظهر مظاهر القسمين السابقين، التصنيف والأسباب من خلال هذا الكتاب. وتجري مناقشة المواضيع الانتقائية الآن.

العمر AGE

يُعدّ المسنون جداً وكذلك الفتان جداً عُرضة لعدم تحمّل العديد من الأدوية، بسبب كون آليات بُد الأدوية في الجسم أقل كفاءة. لقد قيل ببراعة، لا يُعدّ "الفتان young بالغين" صفاراً ببساطة، وينبغي مراعاة التغيّر الحرائكي الدوائي لديهم وإضافته إلى قائمة حقوق مواطنينا الأكبر سناً⁸. ويتعرّض المسنون أيضاً للمعالجة الدوائية المتعددة التي تؤهّب للآثار الضائرة (راجع وصف الدواء للمسنين).

البنية الجينية GENETIC CONSTITUTION

تُناقش العوامل الموروثة المؤثرة في الاستجابة تجاه الأدوية عادة تحت عنوان علم الوراثة الدوائي (انظر سابقاً). ومن

⁸ Fogel BS 1983 New England Journal of Medicine 308: 1600.

تورث الهجمات الحادة القاتلة.

لا تُعد الآليات الموروثة الدقيقة مؤكدة. تسبب الزيادة في الإنزيمات المؤكسدة الكبدية التي تحتوي على الهيم haem لمجموعة السيوكروم P450 طلباً زائداً للهيم. ولذا يتوقع من الأدوية التي تخرض هذه الإنزيمات أن تورث الهجمات الحادة للبرفيرية وهي تعمل كذلك، قد يعمل تدخين التبغ هذه الآلية. ينبغي أن تكون هجمات البرفيرية غير الواضحة على نحو ظاهر داعياً للاستعلام الدقيق عن جميع المدخولات الكيميائية المحتملة. يُعد الغوايفينيزين Guaiphenesin، على سبيل المثال خطراً؛ يجري تضمينه في العديد من أدوية السعال المتعددة المكونات (بدون وصفة عادة). يجب تثقيف المرضى لفهم حالتهم، وامتلاكهم قائمة من الأدوية المأمونة وغير المأمونة، ولحماية أنفسهم من أنفسهم ومن الآخرين بمن فيهم الأطباء الوصافون.

يجب الحرص كثيراً في وصف الدواء لهؤلاء المرضى لتجنب العلة الخطيرة. يُعد المريض (1 من كل 10 000 من سكان المملكة المتحدة) حساسين جداً حيث تتاح لهم قوائم من الأدوية المعروفة على أنها غير مأمونة أو التي يعتقد في كونها كذلك، كما هو الحال في كتيب الوصفات الوطني البريطاني. إضافة إلى أننا سنوفر جدولاً من الأدوية التي تُعد مأمونة للاستعمال في البرفيريات الحادة في زمن نشرها (الجدول 2.8). ويجري تنقيح القائمة بانتظام، وغالباً مع إضافات تصبح كمعلومات متاحة. يمكن الحصول على المعلومات المعاصرة⁹.

يمكن تبرير استعمال الدواء الذي لا يوجد ضمانته حوله. ولقد كتب الدكتور M. Badminton "لا ينبغي منع المعالجة الأساسية، ولا سيما من أجل الحالة الخطيرة أو المهددة للحياة". وينبغي على السريري تقييم وخامة الحالة وفعالية البرفيرية. ويكون النهج المعقول عندما لا يتاح تمييز الخيار المأمون كما يلي:

1. قس بفريرين البول والبرفوبيلينوجين قبل بدء المعالجة.

2. اعد القياس عند فواصل نظامية أو عندما يصاب المريض بأعراض مع الصمود ضد الهجمة الحادة. وأوقف المعالجة عند وجود الزيادة في مستويات الطلائع وَصَّغْ بالحسبان إعطاء أرجينات الهيم haem arginate من أجل الهجمة الحادة (انظر لاحقاً).

3. اتصل بمركز ذي خبرة من أجل النصيحة.

من الحكمة استعمال أي وسيلة مأمونة لإخماد تشكيل سينثاز ALA-synthase في معالجة الهجمة الحادة. ويُعد تسريب أرجينات الهيم haem arginate (هيماتين بشري human haematin) بتعويض الهيم لنزاع تنبيه السينثاز ALA-synthase فعالاً بإعطائه باكراً، وقد بقي من اعتلال الأعصاب المزمن. إضافة إلى الانتباه للتغذية ولاسيما الإمداد بالسكريات، وتفريج الألم (بالأفيونيات) وتفريج ضغط الدم وتسرع القلب (بمُحَصِّرِ للمستقبلة الأدرينية - البيتا) من الأمور الهامة أيضاً. يُعد نقص صوديوم الدم مضاعفة متكررة، وينبغي رصد كهارل البلازما.

ويبدو استعمال أي وسائل مأمونة في تخميد تشكيل السينثاز ALA-synthase رشيداً. في الواقع، يبدو تسريب أرجينات الهيم haem arginate (الهيماتين البشري human haematin)، بتعويض الهيم لنزاع تنبيه السينثاز ALA-synthase فعالاً عند إعطائه باكراً، وقد بقي من الاعتلال العصبي المزمن. إضافة إلى ذلك أن الانتباه للتغذية ولاسيما الإمداد بالسكريات وأن تفريج الألم (بالأفيونيات)، وتفريج فرط ضغط الدم وتسرع القلب (بالبروبرانولول propranolol) من الأمور الهامة أيضاً.

البيئة THE ENVIROMENT

تتضمن العوامل البيئية الهامة المسببة للتفاعلات الضائرة التلوث pollution البسيط، مثل البنسلين في جو المستشفيات أو في اللبن milk (راجع ما سيأتي)، المسبب للأرجية.

يمكن زيادة استقلاب الدواء أيضاً عبر تحريض الإنزيمات الكبدية بسبب تراكم المبيد الحشري insecticide، مثلاً، الديكوفان dicophane (DDT) والكحول وعادة تدخين التبغ،

⁹ www.uwcm.ac.uk/study/medicine/medica
biochem/pophyria.htm.
www.utc.ac.za/depts/liver/porphpts.htm

الجدول 2.8: الأدوية المأمونة للاستعمال في البرفيريات الحادة.

الحديد Iron	دوبامين Dopamine	كلوبازام Clobazam	أستازولاميد Acetazolamide
إيزوفلوران Isoflurane	دوكسوروبيسين Doxorubicine	كلوفبرات Clofibrate	أسيتيل سيستين Acetylcysteine
إزباغولا Ispaghula	دروبيريول Droperidol	كلوميفين Clomifene	أسيكلوفير Aciclovir
كيتوبروفين Ketoprofen	إنالابريل Enalapril	كلونازيبام Clonazepam	أدرينالين Adrenaline
كيتوتيفين Ketotifen	إنوكسابارين Enoxaparin	كو أموكسيسلاف Co-amoxiclav	(epinephrine)
لاكتولوز Lactulose	أينيفرين Epinephrine	كو - كودامول Co-codamol	ألفنتانيل Alfentanil
ليوبرولين Leuproelin	إيثامبوتول Ethambutol	كو ديدرامول Co-dydramol	ألوپورينول Allopurinol
ليفوثيروكسين Levothyroxine	أثير Ether	فسفات الكودين Codeine	التوكوفرول - ألفا Alpha
المرمون أطلق للمرمون الملمون	فامسيكلوفير Famciclovir	phosphate	tocopherol
LHRH	فينبوفين Fenbufen	كولشيسين Colchicine	أملاح الألومنيوم Aluminum salts
لغنوكاين ² Lignocaine	فينوفبرات Fenofibrate	كوليستيپول Colestipol	أمانتادين Amantadine
(lidocain)	فيتانيل Fentanyl	الكوتيكوستيرويدات	أميثوكاين Amethocaine
ليزيتوبريل ³ Lisinopril	فلوكلوكساسيلين ¹ Flucloxacillin	Corticosteroids	أميلوريد Amiloride
لشوم Lithium	فلوسيتوزين Flucytosine	المُثَمِّمة القشرية Corticotrophine	الأمينوغليكوزيدات
لوفيفرامين Lofepamine	فلومازينيل Flumazenil	سيكليزين Cyclizine	Aminoglycosides
لوبيراميد Loperamide	فلوكستين Fluoxetine	سيكلوبنتيازيد Cyclopenthiatide	أميتريپتيلين Amitriptyline
لوراتادين Loratadine	فلوفينازين Fluphenazine	سيكلوبربان Cyclopropane	أمفوتيريسين Amphotericin
لورازيبام Lorazepam	فلوبيروفين Flubiprofen	دالتيبارين Dalteparin	حمض الأسكوربيك Ascorbic acid
سلفات المغنسيوم Magnesium	فركتوز Fructose	دانثرون Danthron	أسبرين Aspirin
sulphate	المرمون المنه للجريب FSH	ديفيروكسامين Desferrioxamine	أتروپين Atropine
مكلوزين Meclozine	غابابنتين Gabapentin	دكستران Dextran	أزاثيوپرين Azathioprine
مفلوكين Mefloquine	غانسيكلوفير Ganciclovir	ديكستروميوفان	بيكلوميثازون Beclomethasone
ميلفالان Melphalan	جمفيريوزيل Gemfibrozil	Dextromethorphan	محصرات البيتا Beta blockers
ميكوتازين Mequitazine	غليبيزيد Glipizide	ديكستروموراميد	بيزافبرات Bezafibrate
ميسالازين Mesalazine	غلوكاگون Glucagon	Dextromoramide	بزموت Bismuth
ميتفورمين Metformin	غلوكوز Glucose	بروبركسيفين	برومازيبام Bromazepam
ميثادون Methadone	جليكوبيرونيوم Glycopyrronium	Dextropropoxyphene	بوميتانيد Bumetanide
ميثوتريميپرازين Methotrimetopazine	غونادوريلين Gonadorelin	دكستروز Dextrose	بوبيفاكاين Bupivacaine
(levomeromazine)	غوسريلين Goserelin	ديامورفين Diamorphine	بوبرينورفين Buprenorphine
ميثيل فيندات Methylphenidate	GTN	ديازوكسيد Diazoxide	بوسريلين Buserelin
ميثيل بريدنيزولون	غوانيثيدين Guanethidine	ديسيكلومين Dicyclomine	كالسيتونين Calcitonin
Methyprednisolone	هالوبريدول Haloperidol	(dicycloverine)	كربونات الكالسيوم Calcium
ميانسرين Mianserin	هيبارين Heparin	ثنائي الفلونيال Diflunisal	carbonate
ميدازولام Midazolam	هيتاستارش Hetastarch	ديجوكسي Digoxin	كريمازول Carbimazole
مورفين Morphine	هيدروكلوروثيازيد	ثنائي هيدروكودين Dihydrocodeine	هيدرات الكلورال Chloral
نافثيدروفوريل Naftidrofuryl	Hydrochlorothiazide	ثنائي المراكبرول Dimercaprol	hydrate
نالبوفين Nalbuphine	هيدروكورتيزون Hydrocortisone	دي ميتيكون Dimeticone	كلوروكين Chloroquin
نالكسون Naloxone	إيبوبرفين Ibuprofen	ديفينهيدرامين Diphenhydramine	كلوروثيازيد Chlorothiazide
ناپروكسين Naproxen	المُثَمِّعات Immunizations	ديفينوكسيلات Diphenoxylate	كلورفينيرامين Chlorpheniramine
نيوستيجمين Neostigmine	العلوبولينات المناعية	ديپريدامول Dipyrindamol	(chlorphenamine)
أكسيد النيتروز Nitrous oxide	Immunoglobulins	ديستغمين Distigmine	كلوربرومازين Chlorpromazine
أكتريوتيد Octreotide	إنديميثاسين Indomethacin	دوبوتامين Dobutamine	كوليستيرامين cholestyramine
أوميپرازول Omeprazole	أنسولين Insulin	دومپيريډون Domperidone	سيسپلاتين Cisplatin

acid تينزابارين Tinzaparin حمض الترانيكساميك Tranexamic acid ترياميترين triameterine تريازولام Triazolam تريفلوپيرازين Trifluoperazine تريميپرازين Trimiprazine يوروكيناز Urokinase اللقاحات Vaccines فالاسيكلوفير Valaciclovir فالبروات ⁴ Valproate فانكوميسين Vancomycin فيغاباترين Vigabatrin الفيتامينات Vitamins ورافارين Warfarin زالسيتابين Zalcitabine مستحضرات الزنك Zinc preparations	Sodium acid phosphate بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate فلوزيدات الصوديوم Sodium fusidate فالبروات الصوديوم ⁴ Sodium valproate سوربيتول Sorbitol ستربتوكيناز Streptokinase ستربتومييسين Streptomycin سكرفالفات Sucralfate سولينداك Sulindac سكساميثونيوم Suxamethonium تيمازيبام Temazepam تترাকাين Tetracaine ثيامين Thiamine ثيروكسين Thyroxine (levothyroxine) حمض ثيابرو فينيك Thiaprofenic	بروكايناميد Procainamide بروكاين Procaine بروكلوربيرازين Prochlorperazine بروغوانيل Proguanil برومازين Promazine بروميثازين Promethazine بروبانثيلين {ropantheline} بروبوفول Propofol بروبيل ثيوراسيل Propylthiouracil بروكسي ميتاكاين Proxymetacaine سودوإيفيدرين Pseudoephedrine بيريدوكسين Pyridoxine بيريميثامين Pyrimethamine كينيدين Quinidine كينين Quinine ريزوسينول Resorcinol سالبوتامول Salbutamol سنا Senna فوسفات الصوديوم الحمضية	أوكسي بوبروكاين Oxybuprocaine أوكسيتوسين Oxytocin بانكرونيوم Pancuronium باراسيتامول Paracetamol بارالدهيد Paradehyde بنسيلامين Penicillamine البنسيلينات Pencilins بنتاميدين Pentamidine بيثيدين Pethidine فنتولامين Phentolamine فيتوميناديون Phetomenadione بيوثيازين Pipothiazine بيرنزيبين Pirenzepine برازوسين Prazosin بريدنيزولون Prednisolone بريلوكاين Prilocaine بريماكين Primaquine بروبوكول Probuco
--	--	---	---

أُنِجَتْ هذه القائمة بالتعاون مع الأستاذ Professor G Alder and Dr M Badminton, Department Of Medical Biochemistry, University of Wales and the staff of the Wales Medical Information Center (WMIC: Fiona (woods@cardiffandvale.wales.nhs.uk).

وتعتمد على أفضل المعلومات المتاحة في زمن إتمامها، ولا يكفل تضمن الدواء أن يكون مأموناً في جميع الأحوال.

1. قد تترابط الجرعات الوريدية الكبيرة مع هجمات حادة (غير مُبرَهنة كعامل مُسبِّب).

2. ينبغي تجنب الجرعات الوريدية.

3. المأمونية قيد المراجعة اتصل بمركز المعلومات الطبية في ويلز WMIC.

4. ينبغي استعمال فالبروات الصوديوم فقط عندما تكون الأدوية الأخرى المضادة للصرع غير فعالة أو غير ملائمة.

ولا يُعدّ عدم التعرض السابق ممانلاً لعدم وجود قصة
تعرّض سابق، وتكون تفاعلات الجرعة الأولى من التفاعلات
هي المفاجئة. ولا يُعدّ التعرّض طبيّاً بالضرورة إذ قد توجد
البنسلييات في منتجات الألبان عقب معالجة التهاب الثدي
mastitis عند البقر (على الرغم من منع القوانين لذلك)،
وكثيراً ما توجد أضداد البنسلين لدى مَنْ ينكرون تلقيهم لهذا
الدواء تماماً. وقد تكون الاستجابات المناعية تجاه الأدوية ضارة
(أرجية) أو عديمة الضرر؛ لا تعني حقيقة إنتاج الأضداد
بالضرورة استجابة المريض لإعادة التعرض بتظاهرات سريرية؛
إذ يمتلك معظم سكان المملكة المتحدة أضداداً للبنسيلينات
ولكن قلة ضئيلة منهم يتفاعلون على نحو سريري تجاه إعطاء
البنسلين.

يمكن للحزنيات الكبروية macromolecules (بروتينات،

إذ يتطلّب المدخنون جرعة أكبر من الثيوفيلين.

أدت مضادات الميكروبات المستخدمة في أغذية الحيوانات
عندما استهلكها البشر إلى ظهور قلق بتعلّق بانتشار الجراثيم
المقاومة التي قد تؤثر على الإنسان.

DRUG INTERACTIONS التآثرات الدوائية

راجع الفصل السابع.

الأرجية في الاستجابة للدواء

Allergy in response to drug

تُعَدّ التفاعلات الأرجية تجاه الأدوية نتيجة لتأثر الدواء أو
المُسْتَقْلَب (أو عنصراً لا دوائياً في المستحضر) مع المريض
والمرض، وإعادة التعرّض اللاحقة.

immune complex - mediated type. يشكل المستضد والضد معقدات ضخمة ويفعلان المتممة complement. يجري الإضرار بالأوعية الدموية الصغيرة أو إحصارها. تبتلع الكريات البيض المنجذبة إلى مقر التفاعل المعقدات المناعية وتُطلق موادَّ فعالة فارماكولوجياً (تتضمن إنزيمات الجسيمات الحالة lysosomal enzymes)، أي تبدأ عملية النهاية. تتضمن هذه التفاعلات داء المصل serum sickness، والتهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis، والالتهاب الوعائي vasculitis والمرض الرئوي.

تفاعلات النمط IV: النمط المتواسط باللمفاويات

lymphocyte-mediated type تنشأ مُستَقْبَلات نوعية للمستضد على اللمفاويات T. ويؤدي الإعطاء اللاحق لتفاعل أرجي موضعي أو نسيجي، ومثال ذلك التهاب الجلد بالتماس contact dermatitis.

إنَّ الأرجية المتصالبة **Cross allergy** اعتيادية ضمن مجموعة من الأدوية كالبنسليينات. فعندما تحدث الأرجية تجاه دواء محدد، ينبغي انتقاء البديل من بمجموعة مختلفة كيميائياً. ويميل المصاب بالأمراض الأرجية مثل الإكزيمة eczema لإنشاء أرجية تجاه الأدوية أكثر من غيره.

تتميز الملامح المميّزة للتفاعلات الأرجية¹⁰:

- فقدان العلاقة مع الخصائص الفارماكولوجية المعروفة عن الدواء.
- افتقاد العلاقة الخطية مع جرعة الدواء (قد تُحدث الجرعات الصغيرة جداً تأثيرات وخيمة جداً).
- إن الطفح rashes، أو الوذمة الوعائية angiodema، أو متلازمة داء المصل، أو التأق anaphylaxis أو الربو، من مميّزات الأرجية البروتينية الكلاسيكية.
- تطلّب فترة التحريض في التعرّض الأول، وليس في إعادة التعرّض.
- الاختفاء بإيقاف الإعطاء وعودة الظهور مع إعادة التعرّض.

ببتيدات، عديدات سكاريد (الدكستران) أن تعمل كمستضدات antigens كاملة، ولكن تُعدّ معظم الأدوية كيميائيات بسيطة (أي ذات وزن جزيئي أقل من 1000) وتعمل كمستضدات غير كاملة أو نواشب haptens يمكن أن تصبح مستضدات كاملة بالتوليف مع بروتين الجسم.

إنَّ الجلد والسبيل التنفسي والسبيل المعدي المعوي والدم والأوعية الدموية أعضاء رئيسية مستهدفة للأرجية الدوائية. يمكن تصنيف التفاعلات الأرجية عسراً وفقاً لأربعة أنماط من فرط التحسس hypersensitivity، ويمكن أن تثير الأدوية تفاعلات من جميع الأنماط، وهي بالاسم:

تفاعلات النمط I: النمط العاجل أو التأقي immediate

or anaphylactic type. يسبّب الدواء تشكيل أضداد الغلوبولين المناعي IgE المُحَسَّن للنسيج والذي يثبت على الخلايا البدينة mast cells أو على الكريات البيض leucocytes. وعند الإعطاء اللاحق يتفاعل المورج allergen (اقتران الدواء أو المستقلّب مع بروتين النسيج) مع هذه الأضداد antibodies، مُعَقِّلاً الخلية التي يثبت عليها بدون تحريضها ومسبباً إطلاق المواد الفعالة فارماكولوجياً، مثل، الهيستامين، واللوكوترينات leukotrienes، والبروستاغلاندينات prostaglandins، والعامل المنشط للصفائح، فتحدث تأثيرات مثل الشرى urticaria، والصدمة التأقية anaphylactic shock والربو asthma. وتنشأ الأرجية في خلال دقائق وتدمر 1 - 2 ساعة.

تفاعلات النمط II: النمط السام للخلايا المعتمد على

الضد **antibody - dependent cytotoxic** يتحدّ الدواء أو المستقلّب مع أحد البروتينات في الجسم بحيث لا يميز الجسم بعد ذلك هذا البروتين ويتعامل معه كبروتين غريب ويشكل له أضداداً (الغلوبولين المناعي IGM, IgG, G) التي تتحدّ مع المُستَضدّ antigen وتُنشِط المتممة complement التي تُضَرّ الخلايا، كأن يُحرّض البنسلين أو الميثيل دوبا methyl dopa فقر الدم الانحلالي haemolytic anaemia.

تفاعلات النمط III: النمط المتواسط بالمعقد المناعي

¹⁰ Assem E-S K 1992 In: Davies D M (ed) Textbook of adverse drug reactions. Oxford University Press, London.

- الحدوث لدى أقلية من المرضى الذين يستعملون الدواء.
- الطبيعة المتقطعة في بعض الحالات.
- الاستجابة الممكنة تجاه إزالة التحسس desensitisation.

التظاهرات السريرية الرئيسية والمعالجة

PRINCIPAL CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT

1. الطفح الشروي والوذمة الوعائية (النمطان I, III). ربما تعد الأنماط الأشيع من الأرجية الدوائية. وقد تكون التفاعلات معممة، وغالباً ما تكون أسوأ ضمن المساحة الخارجية لإعطاء الدواء وحولها. وغالباً ما يعدّ الجفنان والشفتان والوجه أكثر تأثراً. وغالباً ما تترافق هذه مع الحكّة itching. تُعدّ وذمة الحنجرة نادرة، ولكنها قد تكون قاتلة. وتستجيب للأدرينالين (أبينيفرين) (عضلياً i-m، إسعافياً والإيفيدرين ephedrine ومضادات الهيستامين على المستقبلة H1- والستيرويد الكظري.

2. الأطفاح اللاشروية Nonurticarial rashes (الأنماط I, II, IV). ولها أنواع كثيرة؛ كثيراً ما تكون آفات نضحية exudative نازة weeping. وعادةً ما يصعب التأكد من السبب الدوائي للطفح. وبعيداً عن إيقاف الدواء، لا تُعدّ المعالجة نوعية؛ ينبغي استعمال الستيرويد الكظري للحالات الوخيمة. قد يكون تحسيس الجلد تجاه مضادات المكروبات عسيراً ولاسيما بين من يتناولونها (راجع الأدوية والجلد، الفصل 16، للمزيد من التفاصيل).

2ب. أمراض الجهاز اللمفاني Diseases of the lymphoid system تُربطت كثرة الوحيدات العدوائية infectious mononucleosis (واللمفوما وبيضاض الدم leukaemia) مع الوقوع الزائد (>40%) للطفح البقعي الحطاطي maculopapular وغالباً الفروري purpuric، وربما يُعدّ أرجياً عند تناول الأمينوبنسيلين (أمبسيلين، أموكسيسيلين)؛ وقد لا يتأرجح المرضى تجاه البنسيلينات الأخرى. قد يسبب الإرثروميسين تفاعلاً مشابهاً.

3. الصدمة التأقية Anaphylactic shock (النمط I) تحدث مع البنسيلين، والمبتحات أو المخدرات (الوريدية i.v.)،

وأوساط تباين الأشعة التسي تحتوي اليود وأنواعاً مختلفة من الأدوية الأخرى. يحدث هبوط شديد في ضغط الدم، مع التقبض القصبي، والوذمة الوعائية (التي تشمل الحنجرة larynx) والموت في أحيان كثيرة بسبب فقدان السائل من الحيز داخل الوعائي. وغالباً ما تحدث الصدمة التأقية فجأة، وفي أقل من ساعة على إعطاء الدواء، بل في خلال دقائق معدودة إذا أعطي الدواء وريدياً.

إنّ المعالجة Treatment عاجلة، وتجري كما يلي:

- أولاً، ينبغي إعطاء 500 ميكروغرام من الأدرينالين (أبينيفرين) حقناً في العضل i.m. (0.5 مل من محلول 1 في 1000) لرفع ضغط الدم وتوسيع القصبات (التضييق الوعائي يجعل الطريق تحت الجلد s.c. أقل فعالية). وقد يحتاج حتى 10% من المرضى حقناً ثانياً بعد 10-20 دقيقة وقد تُعطى حقنات متعاقبة حتى يتحسن المريض. يفتقد النور أدرينالين (نور أبينيفرين) لأي فعل موسع قصبي مفيد (تأثير - بيتا B) (راجع الأدرينالين، الفصل 23).
- ينبغي إعطاء الأدرينالين 500 ميكروغرام وريدياً i.v. عندما تتأجل المعالجة وتتطور الصدمة، وذلك بالحقن البطيء بمعدل 100 ميكروغرام/دقيقة (1 مل/دقيقة من محلول مخفف 1 في 10000 على مدى 5 دقيقة) مع الرصد المستمر لمخطط كهربية القلب ECG، والإيقاف عند الاستجابة. وقد يُفضّل تخفيف إضافي 10× في الديكستروز (أي، محلول 1 في 100000) من أجل النضيبط والمأمونية الأكبر.
- لاحظ أن التدبير الذاتي الوقائي معقول عندما يكون الاستعداد للتأق معروفاً، ومثال ذلك، لدى مرضى الأرجية تجاه لسعات النحل أو الزنبور wasp. حيث يُعلّم المريض إعطاء الأدرينالين في العضل i.m. من محقنة مملوءة مسبقاً (الحقن الذاتي Epi Pen Auto-injector، الذي يؤتسي 300 ميكروغرام أدرينالين لكل جرعة).
- ينبغي مشاركة الأدرينالين بإعطاء مضاد هيستامين خاص بالمستقبل H₁ (ولتقلّ الكلورفينيرامين chlorpheniramine (chlorphenamine) 10 - 20 ملغ حقناً وريدياً بطيئاً) والهيدروكورتيزون (100-300 ملغ في العضل i.m.). قد

6. اضطرابات الدم¹¹ Blood disorders

6أ. قلة الصفائح Thrombocytopenia (النمط II، ولكن أيضاً الأرجية الكاذبة) قد تحدث بعد التعرض لأحد الأدوية الضخمة العدد، وتتضمن: الذهب، الكينين، الكينيدين، الريفامبيسين، الهيبارين، مشتقات الثيوناميد thionamid، المدرات البولية الثيازيدية، السلفوناميدات، الاستروجينات، الاندوميثاسين. وقد تساعد الستيرويدات الكظرية.

6ب. قلة المحببات Granulocytopenia (النمط II، ولكن أيضاً الأرجية الكاذبة) كثيراً ما تؤدي إلى ندرة المحببات aggranulocytosis، وهي أرجية خطيرة قد تحدث مع أدوية كثيرة، ومثال ذلك، الكلوزابين clozapine، الكاربامازول carbamazepine، الكاربامازول carbimazole، الكلورامفينيكول، السلفوناميدات (وتتضمن المشتقات المدرة للبول والخافضة للسكر hypoglycaemia)، والكولشيسين colchicines، والذهب.

لا تزال قيمة أعداد الكريات البيض التحذيرية من أجل الأدوية التي تملك اختطاً خصوصياً غير مؤكدة¹². قد تتحرى التعدادات الأسبوعية عن قلة المحببات قبل الأعراضية presymptomatic الناجمة عن الأدوية المضادة للدرق ولكن يمكن أن تكون الهجمة فجائية وتُعد وجهة النظر البديلة بالرصد مع الأدوية ذات الاختطار الخصوصي فقط، مثل الكلوزابين clozapine. وأما المظهر السريري الرئيسي لندرة المحببات aggranulocytosis فهو التهاب الحلق sore throat أو قرحات الفم وينبغي تحذير المرضى كي يبلغوا عن مثل هذه الأحداث حالاً وإيقاف تناول الدواء؛ ولكن ما ينبغي تخويفهم

¹¹ بينما يكون تحطيم الخلايا في المحيط يكون الإنتاج طبيعياً، ويكون نقل الدم عدم النفع أو تقريباً كذلك، حيث يجري تحطيم الخلايا المنقولة، رغم أن حياة الخلية (الصفائح، الكريات الحمر) حتى القصيرة منها قد تقلب التوازن على نحو مفيد في الطوارئ. يُعدّ النقل مفيداً عندما يكون نقي العظم مُقبّطاً، وتستجر الخلايا المنقولة على نمو طبيعي.

¹² على عكس حالة الدواء المسبب لتثبيط نقي العظم ككثير ديناميكي دوائي متعلق بالجرعة، عندما تكون أعداد الدم جزءاً من الرصد الروتيني الضروري للعلاج، مثلاً، الأدوية السامة للخلايا cytotoxics.

يعمل الستيرويد الكظري على إنقاص النفوذية الوعائية وكنت الاستجابة الإضافية تجاه التفاعل الضدي المستضدي antigen-antibody reaction. ولا تكون المنفعة من الستيرويد الكظري عاجلة؛ قد لا تحصل قبل 30 دقيقة وتستغرق ساعات لإنجاز تأثيرها الأعظمي.

• يحدث نقص ضغط الدم في التأق الرخيم بسبب توسع الأوعية ونقصان الحجم الدوراني من خلال الأوعية الشعرية السريّة leaky. وينبغي تسريب 1-2 لتر من بديل بلازما سريعاً، ويُعدّ السائل الغرواني colloid أكثر فعالية من البديل البلّوري crystalloid في إعادة حجم الدم. وقد يكون الأكسجين والتهوية الاصطناعية ضروريين. وقد تعدّل النصيحة في تدبير الصدمة التأقية من آن لآخر؛ راجع نصائح هيئة الإنعاش في المملكة المتحدة UK resuscitation Council على الموقع الإلكتروني (www.resus.org.uk) website من أجل المعلومات المعاصرة.

ينبغي أن يمتلك أي جناح في أي مستشفى أو أي مكان آخر بتوقع حدوث التأق فيه جميع الأدوية والمعدات الضرورية للتعامل معها في عتيدة واحدة، إذ يكون الوقت قصيراً على التفكير والجري من مكان لآخر عند الحاجة إليها (راجع أيضاً التفاعلات الأرجية الكاذبة Pseudoallergic reactions).

4أ. التفاعلات الرئوية Pulmonary reactions: الربو asthma (النمط I). قد يسبب الأسبرين وباقي الأدوية المضادة للالتهاب الستيرويدية هجمة ربوية. ولا يُعدّ مؤكداً ما إذا كان هذا التفاعل تفاعلاً أرجياً أو أرجياً كاذباً أو خليطاً بينهما.

4ب. تتضمن الأنماط الأخرى للتفاعل الرئوي Other types of pulmonary reactions (النمط III).

متلازمات مشابهة للعدوى الرئوية الحادة والمزمنة، والتهاب الرئة، والتليف fibrosis وكثرة اليوزينيات eosinophilia.

5. متلازمة داء المصل The serum-sickness syndrome

(النمط III). وتحدث بعد حوالي 1 - 3 أسابيع على إعطاء الدواء. والمعالجة بوساطة ستيرويد قشري، وكما ورد سابقاً بوجود الشرى urticaria.

الاعتلال الهيموغلوبيني haemoglobinopathies الجيني النادر. وتكون المعالجة بسحب الدواء، وفيد الستيرويد الكظري للحالات الوخيمة إذا كانت الآلية مناعية. وقد نحتاج لنقل الدم.

7. الحمى Fever تُعدّ شائعة؛ الآلية هي إطلاق الإنترلوكين 1. interleukin بواسطة الكريات البيض إلى الدوران فيعمل على مستقبل في مركز تنظيم الحرارة الوطائي hypothalamic، مطلقاً البروستاغلاندين E1.

8. أمراض الكولاجين Collagen diseases (النمط II) والمتلازمات المشابهة لها مثل الذئبة الحمامية lupus erythematosus المجموعية كثيراً ما يجري إحداثها بواسطة الأدوية، ومثال ذلك الهيدرالازين hydralazine، والبروكايناميد procainamide، والأيزونيازيد isoniazid، والسلفوناميدات. وفيد الستيرويد الكظري.

9. التهاب الكبد ویرقان الركود الصفراوي Hepatitis and cholestatic jaundice كثيراً ما يكون أرجياً (النمط II، أنظر الأدوية والكبد). وقد يفيد الستيرويد الكظري. 10. الاعتلال الكلوي Nephropathy يحدث بأنواعه المتباعدة (الأنماط III.II) ويصُبر بالأعضاء الأخرى، مثل التهاب عضلة القلب myocarditi. وقد يفيد الستيرويد الكظري.

تشخيص الأرجية الدوائية

DIAGNOSIS OF DRUG ALLERGY

لا يزال يعتمد على المعايير السريرية كثيراً، وعلى التاريخ السريري، ونمط التفاعل، والاستجابة تجاه السحب وإعادة التحريض الجموعي (عندما نعتقد أن القيام بذلك مأمون).

يعد اختبار اللطخة patch الجلدية مفيداً جداً في تشخيص التهاب الجلد بالتماس contact dermatitis، ولكن لا يعول عليه لتشخيص الأرجيات الأخرى. وتساعد اختبارات وخز prick الجلد مع الأيدي المتخصصة لتشخيص التفاعلات الدوائية المعتمدة على الغلوبولين المناعي IgE، وعلى نحو ملحوظ بسبب البنسلين، أو السيفالوسبورينات، أو المرحيات العضلية muscle relaxants، أو الثيوبنتال thiopental، أو الستربتوكتيناز، أو السيسبلاتين cisplatin، أو الأنسولين

بحيث لا يمتثلون للمعالجة الأساسية. وتكتنف معالجة ندرة المحبات كلاً من إيقاف تناول الدواء المسؤول وإعطاء دواء قاتل للجرثوم مثل البنسلين، للوقاية من العدوى أو منعها.

6ج. فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anemia (النمط II، ولكنه ليس أرجياً دائماً). تتضمن العوامل السببية الكلورامفينيكول، والسلفوناميدات ومشتقاتها (المدرّة للبول، والمضادة للسكري)، والذهب، والبنسيلامين pencyllamine، والآلوبيورينول allopurinol، والفيلبامات felbamate، والفينوإيزينات وبعض مبيدات الحشرات insecticides كالديكوفان dicophane (DDT). يُعدّ تثبيط نقي العظم في حالة الكلورامفينيكول تأثيراً ديناميكياً دوائياً طبعياً (التفاعل من النمط A)، على الرغم من إمكانية كون فقر الدم اللاتنسجي تحسّاساً ذاتياً idiosyncrasy أيضاً أو أرجية (التفاعل نمط B).

يحدث الموت بين حوالي 50% من الحالات، وأما المعالجة فهي مثل معالجة ندرة المحبات، مع نقل الدم الواضح.

6د. انحلال الدم Haemolysis بجميع أنواعه يجري تضمينه هنا للملاءمة. وثمة ثلاثة تصنيفات رئيسية هي:

- الأرجية (نمط II) تحدث مع الميثيل دوبا، والليفودوبا levodopa، والبنسيلينات، والكينين، والكينيدين، والسلفاسالازين والأنثيمون العضوي organic antimony. وقد يكتنف تفاعل الدواء - البروتين - المستضد/الجسم المضاد، وتصادف الكريات الحمر في بعض من هذه الحالات، أي نشاهد هنا ظاهرة "المتفَرِّج البريء" الحقيقية.
- الفعل الديناميكي الدوائي المتعلق بالجرعة على الخلايا الطبيعية، ومثال ذلك، الرصاص، والبنزين benzene، والفينيل هيدرازين، والكلورات chlorate (مزيل العشب الضار)، والكلوريد الميثيل (المُبرِّد)، وبعض سموم الأفاعي snake venoms.

• التحساس الذاتي Idiosyncrasy (راجع علم الوراثة الدوائي).

وقد تُوِث نوبة انحلال الدم أيضاً مع الأدوية السابقة في

ولكن توليفها معه عديم الضرر؛ أو قد يجري رفع عتبة الخلايا تجاه الأضداد المثيرة. وكثيراً ما تكون الأرجية تجاه مكوّن من المستحضر غير الدواء الرئيسي ويُعدّ مجرد تبديل المستحضر كافياً. وكثيراً ما تُعدّ الشوائب impurities مسؤولة وتُنقص البنسيلينات المُتَقَاة purified وكذلك الأنسولينات من وقوع التفاعلات.

الوقاية من التفاعلات الأرجية

PREVENTION OF ALLERGIC REACTIONS

لا بدّ من الوقاية لأنّ هذه التفاعلات مزعجة وقد تكون قاتلة؛ تُوفّر الوقاية سبباً لأخذ تاريخ الدواء. وينبغي إخبار المرضى دائماً عند الاعتقاد بأنهم أرجيين تجاه الدواء.

عندما يدّعي المريض بأنه موزج تجاه دواء ما، فينبغي أن لا يعطى هذا الدواء بدون تحقيق حريص قد يتضمن الاختبار (كما ورد سابقاً)؛ ولقد أدى إهمال هذا إلى الموت.

عندما تتطلّع إلى الدواء البديل لتجنّب التفاعل الضائر فيجب أن لا تنتقي الدواء من المجموعة الكيميائية نفسها، فقد يحدث هذا مع عدم الانتباه لأن الاسم المسجل الملكية لا يشير إلى طبيعة الدواء. وهذا سبب جيد آخر لاستعمال الأسماء غير المحددة الملكية (الجنيسة) للأدوية في مساق العلاج.

التفاعلات الأرجية الكاذبة

PSEUDOLLERGIC REACTIONS

وهي التأثيرات التي تحاكي التفاعلات الأرجية ولكنها لا تملك قاعدة مناعية وهي معيّنة جينياً بطريقة جيدة. وتوجد بسبب إطلاق المواد الداخلية المنشأ endogenous، الفعالة بيولوجياً كالهستامين واللوكوترينات leukotrienes بواسطة الدواء. ومن المحتمل إكتشاف نوع من الآليات المباشرة وغير المباشر، وتتضمن تفعيل المتممة complement الذي يؤدي إلى تشكيل عديدات الببتيد النسي تؤثر على الخلايا البدينة mast cells، كما في التفاعلات المناعية. وقد تُنتج بعض الأدوية كلاً من التفاعلات الأرجية والأرجية الكاذبة.

تدعى التأثيرات الأرجية الكاذبة المحاكية لتفاعلات النمط I (ورد سابقاً) بالتأقانية anaphylactoid وتحدث مع الأسبرين

insulin أو اللاتكس latex. ويمكن أن تسبّب صدمة تأقية. وتحدث نتائج إيجابية كاذبة.

يُعدّ تطوير اختبارات تكهنية في الزجاج in-vitro، كاستعمال المصل أو الكريات البيض، مسألة هامة جداً، لا مجرد إزالة الخطر ولكن لتفادي حرمان المرضى من الدواء الذي قد يكون مفيداً. إن تحرّي الأضداد الغلوبولية المناعية IgE الدورانية النوعية الدوائية بواسطة اختبار المُتمَزّز الأرجي الاشعاعي (RAST) radioallergosorbent test من أفضل ما جرى تطويره من أجل البنسيلينات والسكسينيل كولين succinyl choline.

إذا حدثت الأرجية الدوائية مرةً فليس بالضرورة أن تكون دائمة إذ يمتلك أقل من 50% من المرضى الذين لديهم تاريخاً عن الأرجية تجاه البنسيلين تفاعلاً أرجياً عندما يعطى لهم مرة ثانية.

إزالة التحسس DESENSITISATION

حالماً يصبح المرضى أرجيين تجاه دواء ما، فمن الأفضل أن لا يمسه مرة ثانية أبداً. يمكن مراعاة إزالة التحسس (في المستشفى) حيث يعاني المريض من تفاعل متواسط بالغلوبيولين المناعي IgE تجاه البنسيلين ويتطلّب الدواء من أجل العدوى الخطيرة، ومثال ذلك، التهاب السحايا meningitis أو التهاب شغاف القلب endocarditis. ويمكن إزالة حساسية مثل هؤلاء الأشخاص بإعطاء مقادير صغيرة جداً من المورّج allergen وزيادتها تدريجياً (عادةً كل عدة ساعات) حتى يجري تحمّل الجرعة الطبيعية. وقد نحتاج إلى تغطية بالستيرويد القشري corticosteroid وناهض المُستَقْبَلَة الأدرينية - البيتا β (يُثَبِّط كل منهما تخليق الوسيط وإطلاقه) وقد يضاف مضاد الهستامين على المُستَقْبَلَة H_1 إذا حدث تفاعل ضائر. وينبغي أن تكون العناية الكاملة لمعالجة الصدمة التأقية في متناول اليد. ويمكن إجراء إزالة التحسس أيضاً لمضادات ميكروبية أخرى كالأدوية المضادة للسل antituberculosis.

قد تكتنف الآلية المستبطنة لإزالة التحسس إنتاج المريض لأضداد مُحصَّرة تنافس بنجاح من أجل المورّج allergen

وباقى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (فعل غير مباشر كما ورد سابقاً) (أنظر التفاعلات الرئوية، الواردة سابقاً)؛ والنمى/الموجهة القشرية corticotrophin (إطلاق مباشر للهيستامين)؛ والمبثجات أي المخدرات الوريدية i.v. anaesthetics وبعض الأدوية الأخرى المعطاة وريدياً i.v. (المورفين، التوبوكورارين tubocurarine، الديكستران، أوساط التباين المستعملة في التصوير الشعاعي) و(الكروموجلبيكات cromoglicate) الإنشافي. وعولجت حالات وخيمة على أنفا صدمة نأقية أرجية حقيقية (كما سبق) حيث لا تعد قابلة للتمييز عن بعضها.

العين Eye قد ينجم الساد السمي toxic cataract بسبب الكلوروكين chloroquin والأدوية المتعلقة به، والستيرويدات الكظرية (الموضعية والمجموعية)، والفينوثيرازينات وعوامل الألكلة alkylating agents. وتحدث العتبات أو الظلال القرنية corneal opacities مع الفينوثيرازينات والكلوروكين. وتحدث إصابة شبكية retinal injury مع الثيوريدازين thioridazine (ولاسيما، من مضادات الذهان anti-psychotics)، والكلوروكين والإندوميثاسين.

الجهاز العصبي Nervous system تحدث حالات خلل الحركة المتأخر tardive dyskinesias مع مضادات الذهان neuroleptics؛ والتهاب الأعصاب polyneuritis مع المترونيدازول metronidazole؛ والتهاب العصب البصري optic neuritis مع الإيثامبوتول ethambutol.

الرئة Lung قد يسبب الأميودارون amiodarone تليفاً رئوياً pulmonary fibrosis. وارتبط السلفاسالازين sulpha-salazine مع التهاب الأسناخ الرئوية المليف fibrosing alveolitis.

الكلية Kidney قد تسبب أملاح الذهب اعتلالاً كلوياً nephropathy؛ راجع أيضاً اعتلال الكلية بالمسكنات Analgesic nephropathy.

الكبد Liver قد يسبب الميثوتريكسات methotrexate ضرر الكبد والتليف الكبدي hepatic fibrosis (راجع أيضاً الكحول).

التسرطن Carcinogenesis راجع أيضاً الاختبار قبل السريري. تُعدّ آليات التسرطن معقدة؛ ولا يُعدّ التكهن من اختبارات الحيران مؤكداً ويستند المزور السببي في الإنسان

تجري محاكاة تفاعلات النمط II من خلال انحلال الدم المُحرّض بالأدوية (بعض مضادات الملاريا، والسلفوناميدات وعوامل الأكسدة) والغذاء (الفول العريض) عند المصابين بالشذوذات الموروثة في إنزيمات الكرية الحمراء أو الهيموغلوبين (راجع الفصل السابع).

وتجري محاكاة تفاعلات النمط III من خلال التروفورانتوين nitrofurantoin (التهاب الرئة pneumonitis) والبنسيلامين penicillamine (الاعتلال الكلوي nephro-pathy). وقد تنجم الذئبة الحمامية lupus erythematosus بسبب الأدوية (البروكايناميد، الأيزونيازيد، الفنتوين phenytoin) وتعدّ أرجية كاذبة.

تفاعلات ضائرة متنوعة

MISCELLANEOUS ADVERSE REACTIONS

إنّ التفاعلات العابرة تجاه الحقن الوريدية شائعة وواضحة وتسبب نقص ضغط الدم، والألم الكلوي، والحمى أو النفصات rigors، ولاسيما عندما يكون الحقن سريعاً جداً.

تأثيرات الإطعام المطول: سمية العضو المزمنة

Effects of prolonged administration: chronic organ toxicity

تحدث معظم الأحداث الضائرة في الأيام أو الأسابيع التالية لإطعام الدواء، ولكن تنشأ بعض التفاعلات فقط بعد شهور أو سنوات على التعرض. وعموماً، تبين برامج التيقظ الدوائي

على مدى 3-5 سنوات وعادةً بعد انقطاع المعالجة بسنوات. وقد يرتفع وقوع السرطانات الثانوية second cancers عند المرضى المعالجين من أجل سرطان أولي primary cancer بمقدار 15 مرة عن المعدل الطبيعي. يزيد استعمال كبت المناعة بعض الحالات مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis وزرع الأعضاء organ transplants، من وقوع السرطانات أيضاً.

الآثار الضائرة على التوالد أو الإجاب

Adverse effects on reproduction

بات اختبار الأدوية الجديدة على الحيوانات من أجل تأثيراتها على التوالد إلزامياً منذ كارثة الثاليدومايد thalidomide، على الرغم من ذلك لا يُعد استيفاء الموجودات مؤكداً على البشر (راجع الاختبار ما قبل السريري). ولقد دُرِس النقل المشيمي للأدوية من الأم إلى الجنين fetus في الفصل السابع.

قد يؤثر الدواء على المضغة embryo والجنين fetus:

مباشرةً: (الثاليدومايد، الأدوية السامة للخلية cytotoxic drugs، الأدوية المضادة للدرق antithyroid drugs، المشابهات الراجينية العطرية aromatic retinoids مثل أيزو تريتينوين isotretinoin): يُعد أي دواء يؤثر على انقسام الخلية، أو على الإنزيمات أو على تخليق البروتين أو على تخليق الدنا DNA ماسحاً teratogen، مثل المضادات الميكروبية الكثيرة.

على نحو غير مباشر indirectly:

- على الرحم (تُنقِص مضيقات الأوعية vaso constrictors التروية الدموية وتسبب نقص الأكسجين الجنيني، ويُسبب الميزوبروستول misoprostol تقلصاً رحمياً مؤدياً إلى الإجهاض abortion).
- على التوازن الهرموني للأم.

الحمل المبكر Early pregnancy يمكن أن يسبب التعرض لمضادات الاستقلاب antimetabolites، أو الميزوبروستول أو

أخيراً إلى الدراسات الوبائية epidemiological. أما الآليات الرئيسية فهي:

- تبدل الدنا Alteration DNA (السمية الجينية genotoxicity، والتطفرية mutagenicity). تعمل معظم الكيمائويات أو مستقبلاتها عبر إحداث الطفرات mutations، وتفعيل الجينات الورمية oncogenes؛ تتضمن هذه المواد المستخدمة كأدوية الغريزوفولفين griseofulvin والأدوية السامة للخلايا المؤلفة alkylating cytotoxics.

تُعدّ حالات ايضاض الدم leukaemias والأورام اللمفية lymphomas من الخباثات malignancies الأشيع.

- كبت المناعة Immunosuppression. إن للجهاز المناعي دوراً في كبت السرطانات (الترصد المناعي immune surveillance). وينشأ مجال عريض من السرطانات لدى المرضى المكبوتسي المناعة كما يحصل بعد زرع العضو organ transplantation والمعالجة الكيميائية للسرطان cancer chemotherapy.

- هرمونية Hormonal. يحرض الاستعمال الطويل الأمد لإعاضة الإستروجين oestrogen replacement سرطان بطانة الرحم endometrial cancer لدى النساء بعد سن الإياس postmenopausal.

قد تكبت مانعات الحمل الفموية المؤلفة من الاستروجين والبروجيستيرون السرطانات أو تأثيرها (راجع الفصل 37). أحدث ثنائي إيثيل ستيلبيسترول diethylstilbestrol الغُدَاد المهبلية vaginal adenosis والسرطان عند نسل أمهات تناولن هذا الدواء أثناء الحمل على أمل الوقاية من الإجهاض التلقائي miscarriage. لقد استعمل لهذه الغاية لعقود خلّت بعد إدخاله في الأربعينات 1940s، على خلفية نظرية بحتة. ولم تنفذ التجارب العلاجية ذات الشواهد ولا يوجد بينة مصدوقة عن النجاعة العلاجية. ولقد طوّرت الأجنة الذكور شذوذاً تناسلية غير خبيثة.

تتطلب السرطنة بسبب الأدوية أن يكون التعرض مطوّلاً¹³، أي، لشهور أو لسنوات؛ وكثيراً ما تتطور السرطانات

معروفة، ومثال ذلك، مركبات النتروزامين nitrosamines.

¹³ إن السرطانات carcinogens الفعالة كجرعة مفردة عند الحيوانات،

قلوانيات الإرغوت ergot alkaloids أو الستيلبوسترول stilbesterol في أثناء الأسبوع الأول بعد الإخصاب fertilisation إجهاضاً قد لا يمكن تمييزه. وتُعدّ فترة تخلّق الأعضاء organogenesis أكثر الفترات تعرضاً للشذوذات التشريحية الرئيسية وتحدث في خلال الأسابيع 2 - 8 من الحياة داخل الرحم (4 - 10 أسابيع بعد اليوم الأول من الحيض الأخير). وتُعدّ الشذوذات أقل دراماتيكية تشريحياً بعد تشكيل الأعضاء. وهكذا تُعدّ فعالية الماسخ (teratogen) (teratos) مسخ) أكثر تحريماً مباشرة بعد الانغراس implantation بجرعات قد لا تُضرّ بالأم وفي زمن قد لا تُعرف فيه أنها حامل.

تتضمّن الأدوية المعروفة كماسخة الأدوية السامة للخلية cytotoxics، الوارفارين، والكحول، والليثيوم، والميثوتريكسات، والفنتونين phenytoin، والفالبروات valproate، ومثبطات الإنزيم المحولة للأنجيوتنسين ACE inhibitors والأيزوتريتينوين isotretinoin. ويمكن للتدخل الانتقائي أن يُنتج شذوذات تشريحية مميّزة، وكان عيب تفقّم الأطراف phocomelia (الطرف الشبيه الزعنفة flipper-like) أحد العوامل التي سارعت في إدراك الثاليدوميد thalido-mide. (راجع الفصل 5 في ما يتعلّق بالثاليدوميد).

وقعت أدوية لا تُعدّ ولا تخصّص موضع الشك. وتتضمّن الأدوية التي وُجدت البيّنة على مأمونيتها في ما بعد، الديازيبام diazepam، ومانعات الحمل الفموية، ومبيدات النطف spermicides والساليسيلات salicylates. ومن الطبيعي أن يكون هذا الموضوع أحد الأمور الانفعالية الشديدة من منظور الآباء والأمهات. ولا تُعدّ القائمة المحدّدة للأدوية غير المأمونة قائمة عملية. إذ يعتمد العديد منها على الجرعة المتناوكة والمرحلة من الحمل. يجب أن يُتبع هذا الموضوع في النشرة المعاصرة.

الحمل المتأخر Late pregnancy لن تسبب الأدوية عيوباً تشريحية فادحة كالتي يمكن أن تحدث عند إعطائها في الحمل المبكر، لأن الأعضاء الهامة قد تشكلت مسبقاً. يمكن أن يسبب إعطاء الهرمونات، أو الأندروجينات أو البروجسترونات

تذكيراً masculinisation جنينياً؛ يمكن أن يسبب اليوديد iodide والأدوية المضادة للدرق antithyroid بالجرعات العالية ذرقاً جنينياً fetal goiter كما يسببه الليثيوم؛ يمكن أن تتداخل التراسيكلينات مع تطوّر الأسنان والعظام، ويجري ربط مثبطات الإنزيمات المحولة للإنجيوتنسين مع خلل التكوّن dysgenesis النبسي الكلوي وعيب تعظّم الجمجمة skull ossification. يعيق تدخين التبغ النمو الجنيني، لا يسبب شذوذات تشريحية عند الإنسان بقدر ما يُعرف حتى الآن.

قد توجّل مثبطات سينثاز البروستاغلاندين prostaglandin synthase (الأسبرين، الإندوميثاسين) بدء الولادة، وتسبب إغلاق القناة الشريانية ductus arteriosus عند الجنين، والتي تعتمد سالكيتها patency على البروستاغلاندينات. وقد تحدث الأرجية الدوائية لدى الأم وعند الجنين أيضاً، ويمكن تحسيس الجنين بدون أي تأثير على الأم، مثل قلة الصفائح thrombocytopenia عند الوليد من المدرات البولية الثيازيدية. ولقد حاز اقتراح أن يكون سبب الساد الخلقي congenital cataract (بسبب تمسيخ denaturation بروتين العدسة lens) هو الأدوية، على بعض الدعم عند الإنسان. يجري تركيز الكلوروكين والكلوروبرومازين في عين الجنين. ومن الحكمة تجنبهما أثناء الحمل ما أمكن لأن كليهما قد يسبب اعتلال الشبكة retinopathy.

مضادات التخثر أثناء الحمل: راجع الفصل 28. يمكن أن تسبب الأدوية المعطاة للأم قبيل الولادة تأثيرات ما بعد الولادة postnatal: قد تستدّم مُحمّلات الجهاز العصبي المركزي CNS depressants في المولود وتؤثر عليه أياماً بعد الولادة؛ يمكن أن تسبب مضيقات الأوعية ضائقة جنينية بانقاص التروية الدموية للرحم؛ قد تُخلّ محصرات المُستقبلة الأدرينية البيتا β باستجابة الجنين تجاه نقص الأكسج hypoxia؛ تُزيح السلفوناميدات الييليريين من بروتين البلازما (اختطار اليرقان النووي kernicterus)؛ يمكن أن تسبب مضادات التخثر نزفاً haemorrhage.

وقد يُظهر الأطفال المولودين لأمهات معتمدات على الأفيونات متلازمة السحب الفيزيائي physical withdrawal

الفرضية صحيحة، فإن دراسة 20000 امرأة حامل تناولن الدواء و20000 لم تتناوله، قد لا تعطي حائتين من الشذوذ للأولى وحالة للثانية. ولن يُفاجئ الإحصائي statistician بإدراك عدم وجود اعتداد إحصائي، وقد يحتاج عشرة أمثال من النساء الحوامل (نصف مليون تقريباً) لإعطاء نتيجة معتدة إحصائياً. وسيكتنف هذا دراسة مشددة متعددة المراكز ويجب أن يشارك فيها مئات الأطباء والمستشفيات. ومن ثم عمل المشاركون إلى تكييف البروتوكول ليلتزم زبائنهم السريريين ويصعب في النهاية تقييم مصدوقية المعطيات.

يمكن استعمال الأساس الجغرافي المحدود، مع التجارب الجارية منذ سنين كثيرة كبديل. وقد تبدلت أشياء أخرى في البيئة أثناء هذه الفترة، وهكذا، ومرة ثانية، لن تنال النتائج ثقتنا. كان يُقترح وجود شيء ماسخ على نحو صحيح في اللبن milk، ولا تُعد هذه الفرضية مستساغة على نحو فعلي.

يجب أن نرتب أفكارنا في الممارسة حول الأدوية التي يمكن إعطاؤها للمرأة الحامل على نحو معقول. أنبدأ من موضع الإتهام المفترض أو من البراءة المفترضة؟ عندما نختار الأول فلا يمكننا إعطاء أي أدوية للمرأة الحامل لأنه لا يمكننا أبداً برهان خلوها تماماً من التأثير الماسخ لذا يبدو أنه يجب البدء من موضع البراءة المفترضة ومن ثم نتخذ جميع الخطوات الممكنة لإيجاد أن الفرضية صحيحة.

وأخيراً، يجب أن نضع المسألة وفقاً لأهميتها بمراعاة النسبة المنفعة/الاحتطار. ولا يمكن مراعاة مشكلة الوصف أثناء الحمل من وجهة نظر وحيدة الجانب فقط من المعادلة. يجري تصميم الأدوية على نحو أولي كي تعمل جيداً، وعندما تكون المراهي الحامل علية فإن أفضل المصالح بالنسبة لطفلها ولها أن تتحسن سريعاً قدر الإمكان وعادة ما يعني ذلك. تناول أدويتها. يمكن أن نتجادل حول ضرورة إعطاء الأدوية لمنع القيء، ولكن لا يوجد جدال حول الحاجة إلى معالجة امرأة مصابة بالتهاب السحايا meningitis، أو إتهان الدم septicaemia أو المرض المنقول جنسياً venereal.

وما يجب أن نحاول تفاديه هو المداواة بواسطة وسائل الإعلام media أو الوصف بواسطة النفعيين.

يؤدي الذعر العام من الدواء المُحرَّب جيداً إلى استعمال أوسع للبدايل الأقل تجربة. ولا نريد أن نواجه بسبب ممارستنا نوعاً من الطب الدفاعي defensive المُصنَّم على نحو رئيسي لتجنب المقاضاة¹⁴ litigation.

الأدوية المعطاة أثناء الولادة Drugs given during labour

يمكن لأي دواء يقوم بتثبيط التنفس عند الأم أن يسبب خمولاً تنفسياً لدى الرضيع newborn؛ تُعد المسكنات الأفيونية ذات سمعة سيئة في هذا السياق، ولكن ثمة صعوبة أيضاً مع جميع المهدئات sedatives والمبتهجات أي المخدرات العامة؛ وقد تسبب أيضاً ضائقة جنينية بإنقاص الجريان الدموي الرحمي، وإطالة الولادة بتثبيط عضلة الرحم.

قد يسبب الديازيبام (والمخمدات الأخرى) بالجرعات العالية نقص التوتر hypotonia لدى الطفل وربما تتداخل مع الإرضاع suckling. وتبقى احتمالية التأثيرات السلوكية المتأخرة بسبب التطور المُحتَل للجهاز العصبي المركزي بسبب الأدوية النفسية psychotropic المستخدمة أثناء الحمل؛ وقد ظهرت مثل هذه التأثيرات عند الحيوانات، وتتضمن قابليتها المُحتَلّة في تعلّم طريقها ضمن المazes.

كشف الماسخات Detection of teratogens تُعد

الشذوذات التشريحية الأسهل في الكشف. ويمكن أن تحدث تأثيرات غير تشريحية (وظيفية) أيضاً، إن استعمال مصطلح الإمساخ teratogenesis هنا غير ملائم (راجع التعريف السابق). وتتضمن الماسخات التأثيرات على الكيمياء الحيوية للدماغ التي قد تمتلك عقابيل سلوكية لاحقاً.

ثمة خلفية عفوية أساسية لوقوع العيب الولادي في المجتمع (حتى 2%)، لهذا يُحلب كشف الماسخ التخفيض الدرجة الذي يزيد الوقوع incidence في أحد الشذوذات الأشيع، مهمة صعبة جداً. وربما تُعد معظم التأثيرات الماسخة متعددة العوامل أيضاً. ويصعب الإدراك حقاً في هذه المنطقة المشحونة بالمشاعر، على العموم ولاسيما والدي الطفل المصاب.

يحتاج مفهوم الأدوية المأمونة على نحو مطلق للدحض. إذ لا يمكن البتة إظهار أن دواء ما (أو أي شيء آخر) لا يمتلك فعالية ماسخة عموماً في الحياة الحقيقية، وكذلك الحال في تقدير عدم وجود عامل مساهم في أي شخص وضمن أي ظروف. ولا يمكن اختبار هذا المفهوم ولا برهانه.

دعنا نفترض على سبيل المثال أن عاملاً ما يُضاعف وقوع حالة ذات وقوع طبيعي في 1 من 10000 ولادة. فإذا كانت

¹⁴ بالإذن من Smithells RW 1983 In: Hawkins DF (ed) Drug

الوظيفة التوالدية الذكرية

MALE REPRODUCTIVE FUNCTION

قد تحدث العنانة impotence مع الأدوية المؤثرة على الوظيفة الودية المستقلة autonomic sympathetic function كـ بعض مضادات فرط ضغط الدم.

يُنقص الإنطاف spermatogenesis باستعمال عدد من الأدوية التي تتضمن السلفاسالازين sulfasalazine والميسالازين mesalazine (القابل للعكس reversible)، والأدوية المضادة للسرطان السامة للخلية cytotoxic (القابلة للعكس والمتعددة العكس irreversible) والنتروفورانتوين nitrofurantoin. ثمة انحدار شامل في تركيز النطاف لسبب يبي على ما يبدو، ومثال ذلك، الكيماويات التي تمتلك فعالية إستروجينية.

ولا تزال العيوب الولادية بسبب النطاف الشاذة غير مؤكدة.

المنافشة العامة GENERAL DISCUSSION

عادةً ما تكون التأثيرات السامة على البشر غير المُتَكهنة قابلةً للعكس، ولكنه يجب على أكثر المُتَحَمِّسين المتفائلين بالأدوية ألا يتفروا من اعتقاد أن الوصفات المكتوبة بخط يدهم تُنتج أطفالاً مُشوَّهين أحياء.

تُعَدُّ المعطيات السريرية الآن مفتوحةً على الارتياح الحتمي، وأي قائمة من الأدوية المريبة مصيرها الإهمال والضياح السريع جداً. ولذا يجب متابعة هذا الموضوع في المطبوعات الدورية ومعلومات المُصنِّعين المعاصرة.

يتملك الإشراف الطبي واجباً صعباً في الإحجام عن جميع الوصفات غير الأساسية للأدوية، ولتقل ذات الاستعمال المنتشر منذ أقل من 10 - 15 عاماً، لجميع النساء القادرات على التوالد. ولا يكفي الاحتراس بمجرد سؤال المرأة عن الحمل أو عن إمكانية أن تكون حاملاً، ولا بد من مراعاة احتمالية أن تصبح المرأة حاملاً أثناء تناول الدواء ما لم تكن كذلك حين وصف الدواء.

ولا بد بصورة خاصة من تقييد العلاج الدوائي لعرض غثيان الصباح في الحمل إلى الحد الأدنى، لأنه يحدث أثناء زمن يُعَدُّ فيه الجنين سريع التأثير؛ ولكن القيء الوخيم مع تبدلاته الكيميائية الحيوية المرافقة قد يُضرُّ هو نفسه بالجنين.

وهكذا، وقبل إدانة الدواء كسبب للضرر الجنيني، لا بد من مراعاة ما إذا كان المرض الذي أعطي الدواء من أجله مسؤولاً أو أن مَرَضاً آخر داغلاً intercurrent كان مسؤولاً. ولما كان اختبار الدواء على البشر هو الطريق الوحيد للتأكد من أنه يسبب ضرراً جنينياً عند البشر، فينبغي على الأطباء بالضرورة (أ) الاشتباه بالشذوذ المُحرَّض بالدواء عند حدوثه و(ب) التبليغ عنه إلى منظمة مركزية (كلجنة المملكة المتحدة لمأمونية الأدوية UK Committee on Safety of Medicines) أو في السجل الوطني لجميع العيوب الولادية (ينبغي حفظ مثل هذا السجل على نحو نموذجي مع التاريخ الدوائي الكامل للأم منذ ما قبل الحمل). ولسوء الحظ، لا تُعَدُّ هذه المتطلبات مُرضيةً بسهولة. وتُعَدُّ الشذوذات الخَلَقِيَّة الصغرى شائعة في غياب المعالجة الدوائية وقد يُعَدُّ بعضها غير قابلاً للتكهّن كالكذاء الناقص أو قابلية التعلم المنقوصة. إضافة إلى أنه بقدر ما يكون إدخال الدواء الجديد على نحو أكثر تحذيراً، تأتي الصعوبة الأشد في تحريه بوساطة الطرق الوبائية، والقدرة على إحداث الشذوذ الجنيني. ويحصل هذا ولاسيما عندما يكون الشذوذ الناتج شائعاً بوضوح سابقاً، ويتسبب الضعف البشري أيضاً في أن يكون أي نظام تبليغ مستند إلى التعاون الطوعي أقل من الكامل.

توجد إمكانية للشذوذات الجنينية الناتجة عن الأدوية المأخوذة من قبل الأب ولكن يجب البدء باستقصائها فحسب.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Edwards I R, Aronson J K 2000 Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 356: 1255-1259
Ewan P W 1998 Anaphylaxis. British Medical Journal 316: 1442-1445
Gruchalla R S 2000 Clinical assessment of drug-induced disease. Lancet 356: 1505-1511

and pregnancy. Churchill Livingstone, Edinburgh

- (lists drugs that are safe and unsafe to use in pregnancy)
- Meyer U A 2000 Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 356: 1667–1671
- Pirmohammed M et al 2000 Adverse drug reactions. *British Medical Journal* 316: 1295–1298
- Scott J L et al 1965 A controlled double-blind study of the haematologic toxicity of chloramphenicol. *New England Journal of Medicine* 272: 1137
- Vervollet D, Durham S 1998 ABC of allergies: adverse reactions to drugs. *British Medical Journal* 316: 1511–1514
- Herbst A L 1984 Diethylstilboestrol exposure—1984 [effects of exposure during pregnancy on mother and daughters]. *New England Journal of Medicine* 311: 1433–1435
- Kaufman D W, Shapiro S 2000 Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet* 356: 1339–1343
- Knowles S R, Uetrecht J, Shear N H 2000 Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 356: 1587–1591
- Koren D, Pastuszak A, Ito S 1998 Drugs in pregnancy. *New England Journal of Medicine* 338: 1128–1137

التسمُّم، الجرعة المفرطة، الدرياقات

Poisoning, overdose, antidotes

England وويلز Wales (تعداد السكان 51 مليون). ويجري تناول دوائين على الأقل في أكثر من 30% من النواب episodes، ولا يتضمَّن ذلك الكحول الذي يُؤخذ أيضاً في أكثر من 50% من الحالات؛ يتزايد الآن استخدام الأدوية المنومة hypnotic والمهدئة sedative، والأدوية النفسية التأثير psychotropic. ولا تُعدُّ الثوب episodes المتكررة نادرة¹. تُستعمل الأدوية الموصوفة في أكثر من 75% من الثوب episodes ولكن يميل الفتيان ما بين 13 - 19 عاماً teenagers إلى استعمال المُسكِّنات غير الموصوفة المتاحة بالبيع المباشر، ومثال ذلك، الباراسيتامول، ولا بدُّ أن نضع في ذهننا سمِّته الخطيرة الممكنة. يُعدُّ معدل الوفيات بسبب التسمُّم الذاتي منخفضاً جداً (أقل من 1% من قبولات المستشفى الحادة)، ولكن، لا تزال الانتحارات "الكاملة" بالتسمم حوالي 3500 سنوياً في إنكلترا وويلز.

غالباً ما يحدث التسمم الذاتي العارض المسبب للقبول في المستشفى بين الأطفال دون 5 سنوات، وغالباً مع أدوية متروكة بمتناولهم أو كيماويات منزلية، ومثال ذلك، المبيضات bleach، والمنظفات detergents.

¹ المثال المتطرّف: هو شاب أدخل إلى المستشفى على مدى فترة 6 سنوات على إثر 82 نوبة episode من التسمم الذاتي self-poisoning، إذ استعمل الباراسيتامول في 31 منها؛ كان قبلها مضطرباً، ذا تنشئة حزينة unhappy وكان قد طُرِدَ من الأسطول الدائمركي ومن الجيش البريطاني. Prescott LF et al 1978 British Medical Journal 2: 1399

الملخص

- التسمم الذاتي المتعمد والعارض.
- مبادئ المعالجة.
- المسائل النوعية للتسمم.
- التدابير العامة.
- التسممات النوعية: السيانيد، الميثانول، الإيثيلين غليكول، الهيدروكربونات، المذيبات الطيارة volatile solvents، المعادن الثقيلة، مبيدات الأعشاب herbicides، مبيدات الهوام pesticides، المواد البيولوجية (يجري التعامل مع الجرعة المفرطة من الأدوية الطبية تحت عناوين العوامل الإفرادية لكل منها).
- العوامل المسببة للعجز incapacitating agents: الأدوية المستخدمة للتعذيب torture.

التسمم الذاتي Self-poisoning

التسمم الذاتي المتعمد Deliberate self-poisoning تعزى زيادة وقوع incidence الضرر الذاتي المتعمد إلى الانتشار العشوائي الحديث "للدواء ووصف الدواء". ويفتقد أغلب الأشخاص الذين يقدمون على ذلك إلى القصد الانتحاري الخطير ولهذا يُمتحن مصطلح الانتحارات التظاهريّة parasuicides. ويُعدُّ التسمم الوسيطة المختارة لدى أكثر من 90% من الحالات في المملكة المتحدة UK، وغالباً بواسطة الأدوية المأخوذة بجرعة مفرطة overdose، وتُقدَّر هذه بحوالي 70000 قبول في المستشفيات سنوياً في إنكلترا

الايثانول trichloroethanol، والفينوباريبتون، عندما توجد حاجة لقرار عن قلوثة البول، أو الديال الدموي haemodialysis أو التسريب الدموي haemoperfusion. قد توفر الاستجابة للدرياق النوعي تشخيصاً، ومثال ذلك، توسع الحدقتين المتقبضتين وزيادة المعدل التنفسي إثر التسريب الوريدي للنالوكسون naloxone (التسمم الأفيوني opioid)، أو اليقظة arousal من فقدان الوعي استجابةً للفلومازينيل flumazenil الوريدي i.v. (بالتسمم بالبنزوديازيبين benzodiazepine).

الوقاية من الامتصاص الإضافي للسم

PREVENTION OF FURTHER ABSORPTION OF THE POISON

من البيئة From the environment

ينبغي نقل المريض من البيئة السامة ونزع ملابسه الملوثة وتنظيف جلده عندما يكون السم قد استنشق أو امتص من خلال الجلد.

من المعى From the gut

المُمتزات الفموية Oral adsorbents. يُنقص الفحم المنشَّط Activated charcoal (Carbomix Medicoal) امتصاص الدواء وهو أفضل من شراب عرق الذهب ipecacuanha أو غسل المعدة gastric lavage، وهو الأسهل إعطاءً وله آثار ضائرة قليلة جداً. ويتكوّن من مسحوق أسود ناعم جداً مُحضّر من مادة نباتية، ومثال ذلك، لبّ الخشب wood pulp، وقشرة جوز الهند coconut shell، ويجري "تنشيطه" بوساطة غاز مؤكسِد بدرجة حرارة مرتفعة ليُخلَق شبكة من الثقوب الدقيقة (10 - 20 نانومتر) ممّا يعطيه مساحة سطحية واسعة جداً نسبة للوزن (1000 متر مربع/غرام). فيرتبط هذا مع ضرب واسع من المركبات في المعى ولذا يزيل فعاليتها. وهكذا من الأسهل وضع قائمة بالاستثناءات، أي بالمواد التي لا تُمتزّ بالفحم وهي: الحديد، والليثيوم، والسيانيد cyanide، والحموض والقلويات alkalis القوية، والمذيبات العضوية والعوامل الأكالة corrosive agents.

يأتي الفحم المنشَّط في الواقع كأقرب ما يفي بالفكرة

مبادئ المعالجة Principles of treatment

تعتمد المعالجة الناجحة للتسمم الحاد على التوليف بين السرعة والإحساس العام، وكذلك على طبيعة السم poison، والمقدار المأخوذ والزمن المنقضي على أخذه. ويتطلّب أغلب هؤلاء المقبولين في المستشفى المراقبة والتدابير الداعمة الطبية والتمريضية أثناء استقلالهم واطراحهم للسم. ويتطلب بعضهم درياقاً antidote نوعياً أو إجراءً نوعياً لزيادة الإطراح. ونحتاج إلى مرافق العناية المكثفة للقليل منهم فقط. تُوفّر مراكز خدمة المعلومات الوطنية للسموم National Poisons Information Service في المملكة المتحدة UK المعلومات والنصيحة عبر الهاتف ليلاً ونهاراً².

التدابير النوعية للسم

Poison-specific measures

استعراف السم (السموم)

IDENTIFICATION OF THE POISON (S)

تتكوّن أجزاء المعلومات الرئيسية من:

- التعرف على المادة (المواد) المأخوذة.
- الجرعة (الجرعات).
- الوقت المنقضي على التسمم. ربما يكون البالغون على وعي كاف لإعطاء بعض الإيضاح عن السم أو قد يشيروا له في ملحوظة الانتحار، وقد توجد بيّنة ظرفية أخرى. تتاح "الاستقصاءات" الكيميائية الحيوية السريعة (1 - 2 ساعة) للبللّزما أو البول ولكن من الأفضل أدخارها من أجل المصابين بالاعتلالات الوخيمة أو غير الواعين الذين لا يعرف سبب سباتهم coma. لابدّ من تحليل البلازما من أجل المواد النوعية في الحالات المشكوك بها بالتسمم الباراسيتامول أو الحديد، لتوضيح من هم المرضى الذين ينبغي أن يتناولوا الدرياقات antidotes؛ وهذا مطلوب أيضاً للساليسيلات salicylate، والليثيوم وبعض الأدوية المهدئة sedative، ومثال ذلك، مشتقات ثلاثي كلور

² توجد أرقام الهاتف في كتيّب الوصفات الوطني البريطاني (BNF).

الغامضة عن التطلّع الغابر في القَدَم إلى "درياق شامل³ universal antidote". وينبغي إعطاؤه بأسرع ما يمكن بعد ابتلاع مقدار سام من السم القوي، في حين لا يزال مقدار هام غير ممتص (أي في خلال 1 ساعة نموذجياً). ويحتاج الفحم المنشّط بمقدار 5 - 10 أضعاف السم وزناً لوزن كي يكون أكثر فعالية؛ أمّا الجرعة البدئية initial dose الاعتيادية عند البالغ فهي 50 - 100 غرام. وينبغي إعطاء الفحم من خلال أنبوب أنفي معدي إذا كان المريض مصاباً بالقيء. ويُسرّع الفحم المنشّط أيضاً إزالة elimination السم الذي جرى امتصاصه.

يبدو الفحم المنشّط مأموناً نسبياً على الرغم من أنه غير مُستَساغ، ولكن قد يحدث انسداد أمعاء ميكانيكي مع الاستعمال المتكرر. ويمكن لارتشاف الفحم في الرئتين أن يسبب نقص التأكسج hypoxia بسبب الانسداد والتحويل الشرياني arteriovenous shunting. يَمْتَرّ الفحم عرق الذهب ipecacuanha ولذا تزال فعاليته، ولكن يمكن استخدامه بعد القيء emesis المفيد عندما تُصنّف هذه الطريقة بأنها ضرورية؛ يجري أيضاً امتزاز الميثيونين methionine المستخدَم فموياً من أجل التسمم بالباراسيتامول.

وتتملك الممتزات adsorbents الأخرى استعمالاً نوعية. تربط ترابية فولّر Fuller's earth والبننتونيت bentonite (وكلاهما أشكال طبيعية لسيليكات الألمنيوم) بمبيدات الأعشاب herbicides، والباراكوات paraquat (الفحم المنشّط هو الأفضل) والذي كوات diquat؛ ويَمْتَرّ الكوليستيرامين cholestyramine والكوليستيبيول colestipol الوارفارين.

غسل المعدة Gastric lavage يجلب المخاطر كما يجلب

المنافع؛ هو الوسيلة الأفضل للبالغ المقبول في المستشفى الذي يُعتقد أنه تناولَ مقداراً من السم مهدداً للحياة في خلال ساعة واحدة (أو أكثر في حالة الأدوية التي توّجل الإفراغ المعدي، ومثال ذلك، الأسبرين، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومُحاكيات الودّي، والثيوفيلين، والأفيونات). قد يكون غسل المعدة إجراءً مُثَمراً لدى أي مريض فَقَدَ الوعي ويُعتقد أنه ابتلع سُماً ووُفّر له حماية للطرق الهوائية بواسطة سُكَنْف لتثبيت الرغامى cuffed endotracheal tube. وعلى النقيض من ذلك قد يشطف الغسل المعدي المادة المبتلعة إلى الأمعاء الدقيقة، ويُحسّن امتصاصها. ويُعدّ ترك الفحم المنشّط في المعدة بعد الغسل ملائماً لإنقاص الاختطار. ومع ذلك، يجب إخضاع المرضى الذين ابتلعوا مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات أو الأدوية المُخدّمة مركزياً، للرصد المستمر بعد الغسل.

يأتي إمرار أنبوب معدي في المقام الثاني من الإجراءات الإنعاشية الطارئة، بعد ترسيخ تنفس مضبوط أو إخماد الاختلاجات. إذ لا يمكن اكتساب أي شيء من رشف معدة لجثة هامة.

القيء Emesis استُخدِم للأطفال وأيضاً للبالغين الذين يرفضون الفحم المنشّط أو غسل المعدة، أو عندما لا يكون السم مُمْتَرّاً بواسطة الفحم المنشّط. لقد تَمَّ التخلي عن الاستخدام الروتينسي للقيء في أقسام الطوارئ إذ لا توجد بيّنة سريرية تجريبية على أن هذا الإجراء يُحسّن نتائج المرضى التسممين، ويُحرّض القيء فقط عند المرضى الواعين تماماً، بواسطة المزيغ المقيء لعرق الذهب ipecacuanha، 10 مل للأطفال 6 - 18 شهراً، و15 مل للأطفال الأكبر عمراً و30 مل للبالغ (كتب الوصفات الوطني البريطاني (BNF)، أي يمكن تناول المستحضر نفسه لجميع الأعمار ولكن بجرعة مختلفة، متبوعاً بكأس مملوء بالماء (250 مل). يُعدّ الإيميتين emetine مكوّناً فعّالاً لعرق الذهب؛ ويمكنه أن يسبّب القيء vomiting لمدة طويلة، وإسهالاً وتعباً drowsiness ممّا قد يُعدّ إلتباساً وتخليطاً مع تأثيرات السم المبتلع. وقد ينشأ التهاب رئة شَفْطِي aspiration pneumonia بعد إعطاء عرق الذهب

³ لم يكن يعتقد في قرون خَلَّت بإمكانية وجود درياق antidote مفرد لجميع السموم فحسب، بل كان موجوداً فعلياً. وهو درياق أندروماخوس Theriaca Andromachus، المستحضر المكوّن من 72 (رقم سحري) مكوّن، بينها ماله أهمية خصوصية مرتبطة بلحم الحية snake (الأنعى viper). وقد اخترع هذا الدرياق أندروماخوس الذي كان ابنه طبيباً للإمبراطور الروماني نيرون (68-AD37).

حتى عند المرضى الواعين تماماً.

يمنع استعمال تحريض القيء أو غسل المعدة للسموم الأكلالة corrosive بسبب وجود اختطار انثقاب المعى، وكذلك لمشتقات النفط، لوجود خطر إحداث ذات رئة (التهاب رئة) كيميائية استنشاقية يفوق أهمية غسل المادة من المعدة.

• التبادل مع السم.

• إعاضة المادة الأساسية/الضرورية

• الارتباط مع السم (متضمناً الخَلْب chelation).

يوضح (جدول 1.9) هذه الآليات مع الدرياقات ذات القيمة العلاجية.

العوامل الخالبة CHELATING AGENTS

تستعمل العوامل الخالبة من أجل التسمم بالمعادن الثقيلة. إذ إنها تُضمّن أيونات المعدن في بنية حلقة داخلية في الجزيء العائد لها (من الإغريقية: *chele*، المحلّب) بوساطة وسيلة من المجموعات البنيوية المسماة لجائن *ligands* (من اللاتينية: *ligare*، يرتبط)؛ تُشكّل العوامل الفعالة معقدات خاملة بيولوجياً وثابتة تُطرح في البول.

الديمركابروول (British Anti-Lewisite, Dimercaprol)

BAL). يُعد الزرنيخ arsenic والأيونات المعدنية الأخرى سامة في التركيز المنخفض لأنها ترتبط مع مجموعات سيلفهدريل SH الإنزيمات الأساسية، وهكذا تُزيل فعاليتها. يُوفّر الديمركابروول مجموعات SH التي ترتبط مع أيونات المعدن لتشكل مركبات حلقة غير ضارة نسبياً، تُطرح في البول على نحو رئيسي. ولَمَّا كَانَ الديمركابروول نفسه، يُؤكسد في الجسم ويُطرح كلياً، فلا بدّ من إعادة إعطائه للتأكد من زيادة توافره حتى تتم إزالة المعدن كله.

قد يُستخدم الديمركابروول في حالات التسمم بالأتيمون antimony، أو الزرنيخ arsenic، أو البزموت bismuth، أو الذهب أو الزئبق (اللاعضوي)، ومثال ذلك $HgCl_2$.

تُعد الآثار الضائرة شائعة، ولاسيما مع الجرعات الأكبر، وتتضمّن الغثيان والقيء، وسيلان الدمع lachrymation والإلحاح salivation، والمذلّ (تشوش الحسّ) paraesthesia، والأوجاع aches والآلام العضلية، والطفح الشثروي urticarial rashes، وتسرع القلب وضغط الدم المرتفع. وقد يُسبّب فرط الجرعة الكبير فرط التنفس overbreathing، والرعاش tremors العضلي، والاختلاجات والسبات/الغيبوبة coma.

المسهلات الشديدة Cathartics أو إرواء كامل المعى⁴ استعملت لإزالة مستحضرات الإطلاق المديد -sustained release، ومثال ذلك، الثيوفيلين، والحديد، والأسبرين. تُعدّ البيّة على منفعة ذلك موضع جدال. وعموماً، يُفضّل عنها الفحم المُنشّط بجرعات متكررة (10 غرام). تُعدّ مستحضرات الإطلاق المديد شائعة الآن، وقد مات المرضى بسبب الفشل في إدراك خطورة استمرار إطلاق الدواء من مثل هذه المنتجات، بعد غسل المعدة الناجح ظاهرياً.

الدرياقات النوعية⁵ SPECIFIC ANTIDOTES

تُقصّ الدرياقات أو تُبهي تأثيرات السموم من خلال مجموعة من الآليات التي يمكن تصنيفها كما يلي:

- المستقبلات receptors، التي قد يجري تنشيطها، أو إحصارها أو تحويلها.
- الإنزيمات، التي قد يجري تثبيطها أو استنشاطها.
- الإزاحة عن مقرات الارتباط النسيجية.

⁴ الإرواء بحجّوم ضخمة من محلول كهربي لفلبيكول بولي إيثيلين، إذ يسبب مستحضر Klean-Prep مثلاً عن طريق الفم اضطراباً سائلاً وكهريئياً ضئيلاً (طوّر كمستحضر لتنظير القولون). ويمكن استعمال المغنيزيوم أيضاً.

⁵ عُرف Mithridates الكبير (132-63 قبل الميلاد) ملك Pontus (في آسيا الصغرى) بطموحه، وقسوته ونحاليه. قُتل أمّه... وقوى نفسه بشرب الدرياقات تجاه السموم التي حاول أعداؤه الواتنون قتله بها (Lempriere). كان Mithridates حزيناً إذ أُجبرَ زوجته على تسميم نفسها عندما حاولَ ابنه قتله أيضاً. ثم حاولَ تسميم نفسه، ولكن عبثاً، فقد قوّت الدرياقات الكثرة التي كان يتناولها في المرحلة الباكّة من حياته بيته فصارت منيعاً immune. لقد أُجبرَ على طعن نفسه، لكنه سعى إلى مساعدة الرقيق في إكمال مهمته. يجب على الأطباء الجُدّد أن يحاطوا علماً بالدرياقات الفعالة الأقلّ شهوياً، ولقد وُضِعَ بعضها في قائمة بالجدول 1.9.

الجدول 1.9: بعض الدرياقات النوعية، ودواعي استعمالها وطُرُز الفعل (انظر الفهرس).

الدرياقات Antidotes	دواعي الاستعمال Indications	طُرُز الفعل Mode of action
أسيتيل سيستين acetylcysteine	باراسيتامول، كلوروفورم، رباعي كلوريد الكربون	يُعيض مخازن الغلوتاثيون المُستنفَدة
أتروپين	مببطات الكولينستراز، مثل مبيدات الحشرات الفسفورية العضوية، التسمُّم بِمُخَصِّر-بيتا β .	يُحصِر المستقبلات الكولينية المُسكارينية. إحصار المبهم، يُسرِّع معدَّل القلب.
بنزاتروپين benzatropine	إضطرابات الحركة المُحرَّضة بالأدوية.	يُحصِر المستقبلات الكولينية المُسكارينية.
غلوكونات الكالسيوم	حمض الهيدروفلوريك hydrofluoric acid، الفلوريدات fluorides.	تربط أيونات الفلوريد أو تُرسِّبها
ديفيروكسامين desferrioxamine	الحديد iron	يُخلِب أيونات الحديد ferrous ions .
إيديتات دي كوبالت dicobalt edentate	السيانيد cyanide ومشتقاته، مثل أكريلونتريل	يُخلِب chelates يُشكِّل سيانيدات - الكوبالتسي والكوبالتو غير السامة.
شُدَف الضد النوعي - للديجوكسين digoxin-specific antibody fragments (الشدة الرابطة للمستضد FAB)	جليكوزيدات الديجيتال	يربط الغليكوزيد الحر في البلازما، ويُطرح المعقد في البول.
الديمركابروول (BAL) dimercaprol.	الزرنخ، النحاس، الذهب، الرصاص، الزئبق اللاعضوي.	يُخلِب أيونات المعدن.
الإيثانول	الايثيلين غليكول، ميثانول.	يتنافس على نازعة هيدروجين الكحول والأسيتالدهيد، مانعاً تشكيل المستقلبات السامة.
فلومازينيل flumazenil.	مركبات البنزوديازيبين	يتنافس على مستقبلات البنزوديازيبين.
حمض الفوليك folinic acid	ضراد حمض الفوليك، شال، ميثوتريكسات، تريميثوبريم.	يُحوِّل الإحصار في استقلاب الفولات.
غلوكاكون glucagon	ضواد المستقبلية الأدرينية - البيتا β .	يُحوِّل إحصار المستقبلية الأدرينية - البيتا β ؛ يَنبَه تشكيل الأدرينوزين أحادي الفسفات الحلقي cAMP مع تأثير إيجابي على التقلص العضلي القلبي.
إيزوبرينالين	ضواد المستقبلية الأدرينية - البيتا β .	يتنافس على المستقبلات الأدرينية - البيتا β .
ميثيونين methionine	باراسيتامول	يُعيض مخازن الغلوتاثيون المُستنفَدة.
النالكسون	الأفيونات opioids	يتنافس على المستقبلات الأفيونية.
نيوستغمين	الأدوية المضادة للمسكارينية	يشبث الأستيل كولينستراز، ويسبب تراكم الأستيل كولين على المستقبلات الكولينية.
الأكسجين	أحادي أكسيد الكربون	يُزيح أحادي أكسيد الكربون بالتنافس مع مقرات الارتباط على الهيموغلوبين.
بنسيلامين	النحاس، الذهب، الرصاص، عنصر الزئبق (البخار vapour)، الزنك Zinc.	يُخلِب أيونات المعدن.
فينوكسي بنزامين	فرط ضغط الدم بسبب ناهضات المستقبلية الأدرينية - الألفا α ، مثل مع مببط أكسداز أحادي الأمين MAOI، كلونيدين، أרגوتامين ergotamine.	يتنافس على المستقبلات الأدرينية - الألفا α (طويل المفعول).
فنتولامين phentolamine	كما سبق	يتنافس على المستقبلات الأدرينية - الألفا α (قصير المفعول).

فيتوميناديون (فيتامين K1)	مضادات التخثر الكومارينية (وافارين)	يُعيض الفيتامين K.
براليدوكسيم pralidoxime	والإنداندنيون indandione.	يُسْتَنْشَط الكولينستراز على نحو تنافسي.
بروبرانولول	مُثَبِّطات الكولينستراز، مثل مبيدات الحشرات	الفسفورية العضوية.
بروتامين protamine	ناهضات المستقبلات الأدرينية - بيتا β،	يُحَصِّر المستقبلات الأدرينية - بيتا β.
زرقة بروسيا (فترات سداسي سيانو الفريك	الإفيدرين ephedrine، ثيوفيللين، ثيوكسين.	يربطه أيونياً لِيَسْتَعْدِلَهُ.
والبوتاسيوم potassium ferric	هيبارين heparin.	تُبادِل البوتاسيوم من أجل الثاليوم.
hexacyanoferrate.	الثلاليوم (في مبيدات القوارض rodenticides).	تُخَلِّب أيونات الرصاص.
إيديتات الكالسيوم والصوديوم	الرصاص lead.	يُخَلِّب أيونات المعدن.
sodium calciumedetate.	الرصاص، الزئبق العنصري والعضوي.	
يونيثيول unithiol		

النيوسلامين Penicillamine (ثنائي ميثيل سيستين dimethyl-cysteine) يُعَدُّ مُسْتَقْبَلاً للبنسلين يحتوي مجموعات SH؛ وقد يُسْتَعْدَم لَخَلْب الرصاص والنحاس copper أيضاً (راجع التنكس الكبدى العدسي Hepatolenticular degeneration). ويستخدم بالأساس لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي.

ديفيروكسامين Desferrioxamine: راجع الحديد.

تسريع إزالة السم

ACCELERATION OF ELIMINATION OF THE POISON

تملك تقنيات إزالة السموم دوراً محدوداً، لكنه يعدُّ هاماً عندما يكون قابلاً للتطبيق. تعتمد كل طريقة على نزع الدواء من الدوران على نحو مباشر أو غير مباشر ويتطلب الاستخدام الناجح ما يلي:

- أن يوجد السم بتركيز مرتفع في البلازما نسبة لما هو موجود في باقي الجسم، أي ينبغي أن يمتلك حجم توزع صغير.
- أن يتفارق dissociate السم سريعاً أي عن مقرات الارتباط مع بروتينات البلازما.

- أن تتعلق تأثيرات السم بتركيزه البلازمي.

أما الطرائق المستخدمة فهي:

الجرعات المتكررة من الفحم المنشط

Repeated doses of activated charcoal

لا يَمْتَرز الفحم المُنَشَّطُ المعطى بالفم الدواء المبتلع في المعى

اليونيثيول Unithiol (ثنائي مركبتو بروبان سلفونات dimercaptorpanesulphonate, DMPS) يَخَلِّب الرصاص والزئبق mercury. على نحو فعال؛ ويمكن تحمله جيداً.

إيديتات الكالسيوم والصوديوم Sodium calcium-edetate تخَلِّب الكالسيوم من ملح الصوديوم لحمض إيثيلين ثنائي أمين رباعي أسيتيك ethylenediaminetetra-acetic acid (calcium EDTA). وتُعدُّ فتالة في التسمم الحاد بالرصاص لقدرة على تبادل الكالسيوم بالرصاص، تُطْرَح خلاصة الرصاص lead chelate في البول، وتُخَلَّف ورائها مقداراً عديم الضرر من الكالسيوم. وقد يُؤْلَف ثنائي المركبتول dimercaprol على نحو مفيد مع إيديتات الكالسيوم والصوديوم عندما يكون التسمم بالرصاص وخفيفاً، ومثال ذلك، مع اعتلال الدماغ encephalopathy.

تُعدُّ الآثار الضائرة شائعة باعتدال، وتتضمن نقص ضغط الدم، والدمعان lacrimation، وتَيَسُّن الأنف، والعطاس sneezing، والآلام العضلية والتفَضُّات chills. ويُمكن أن يحدث ضرراً كلوياً.

إيديتات ثنائية الكوبالت Dicobalt edetate يشكّل الكوبالت معقدات ثابتة، غير سامة مع السيانييد. ويُعدُّ ساماً (ولاسيما عندما يكون التشخيص مغلوطاً ولا يوجد سيانييد)، ويسبب فرط ضغط الدم، وتسرع القلب وألم الصدر؛ ويُعالَج التسمم التالي بالكوبالت بإعطاء إيديتات الكالسيوم والصوديوم وغلوكونز وريدي i.v.

الأعشاب من مجموعة الفينوكسي phenoxy herbicides، ومثال ذلك، 2,4-D، والمكروبوب mecoprop، وديكلوروبوب dichlorprop. والغرض هو المحافظة على باهاء البول من 7.5 - 8.5 بواسطة التسريب الوريدي لبكربونات الصوديوم sodium bicarbonate. وتباين المستحضرات المتاحة لبكربونات الصوديوم بين 1.2 و 8.4% (يحتوي 1 مل من مستحضر 8.4% على 1 ميلي مول من بيكربونات الصوديوم) وسيتم التركيز المعطى على حاجات المريض من السائل.

قد تستخدم الحمضنة acidification للتسممات الرخيمة والحادة بالأمفيتامين amphetamine، والديكسفينفلورامين dexfenfluramine أو الفينيسيكليدين phencyclidine. والغرض هو المحافظة على باهاء البول من 5.5 - 6.5 بواسطة إعطاء تسريب وريدي من هيدروكلوريد الأرجينين arginine hydrochloride (10 غرام) على مدى 30 دقيقة، متبوعة بـ كلوريد الأمونيوم ammonium chloride (4 غرام) كل ساعتين بواسطة الفم. ونادراً ما يكون هذا ضرورياً. ينبغي أن يكفي الفينوكسي بنزامين phenoxybenzamine (مُحصر المستقبل الأدرينية - الألفا α) من أجل الأدوية المشابهة للأمفيتامين.

الديال الصفاقي Peritoneal dialysis

يكتنف الديال الصفاقي تسييل سائل مناسب في الجوف الصفاقي. فينتشر السم المرحود في الدم إلى سائل الديال باتجاه مدروج التركيز. ومن ثم يُنزع السائل ويُستبدل. تتطلب هذه التقنية معدات قليلة ولكن تقدّر فعاليتها بنصف فعالية الديال الدموي haemodialysis إلى ثلثه؛ وقد تُعدّ استخداماً قيماً من أجل التسمم بالليثيوم والميثانول.

الديال الدموي والإرواء الدموي

Haemodialysis and haemoperfusion

غالباً ما يُنجز الدوران المؤقت خارج الجسم من شريان إلى وريد في الذراع. يفصل الغشاء نصف النفاذ الدم عن سائل الديال في الديال الدموي فيُمرّ السم على نحو متفاعل من الدم، حيث يوجّد بتركيز مرتفع. أما مبدأ الإرواء الدموي فهو

فحسب، بل يمنع امتصاصه إلى الجسم (راجع ما سبق)، ويمتاز أيضاً الدواء الذي ينتشر من الدم إلى لمعة المعى عندما يكون تركيزه فيها أخفض؛ ويُنزع الدواء باستمرار لأن ارتباطه مع الفحم المنشط مُتَعَدِّل العكس ممّا يُحافظ على مدروج التركيز؛ يُدعى هذا "بالديال المعوي intestinal dialysis". وقد يميّز الفحم المنشط أيضاً الأدوية المُفَرَّزة في الصفراء، أي بقطع الدورة المعوية الكبدية. تُظهر البيئة أن الفحم المنشط وبهرعته المتكررة يمتز (يُقصّر العمر النصفي $t_{1/2}$) الفينوباريتال (فينوباريتون)، والكريبازين carbama-zepine، والنيوفيلين، والكينين، والدابسون dapsone، والساليسيلات⁶ salicylate. كثيراً ما يُفضّل الفحم المنشط وبهرعات متكررة، على قلونة البول (لاحقاً)، وذلك من أجل التسمم بالفينوباريتون والساليسيلات. وينبغي أن تُتبع الجرعة البدئية للفحم المنشط 50 - 100 غرام، بجرعة لا تقلّ عن 12.5 غرام/ساعة؛ ويُعدّ الإعطاء المنتظم في كل ساعة أكثر فعالية من المقادير الأكبر الأقل تكراراً.

تغيير باهاء البول pH وإدرار البول

Alteration of urine pH and diuresis

يمكن جعل الدواء متأيناً ionize بواسطة التداول مع الباهاء pH في الرشاحة الكبيبية glomerular filtrate، فيصبح الدواء أقلّ ذوباناً في الشحم، ويبقى في السائل النسيبي الكلوي، ولذا يُطرح في البول (راجع الفصل 7). وتُساعد المحافظة على جريان البول الجيد (مثلاً، 100 مل/ساعة) في هذه العملية، ولكن لتغيير باهاء pH السائل النسيبي الأهمية كلها. وإن ممارسة تقوية إدرار البول diuresis بالفوروسيميد (furosemide) والحجوم الكبيرة من السائل الوريدي لا يُضيف شيئاً ذا أهمية لتصفية الدواء ولكن قد يسبّب تحميلاً مُفرطاً overload للسائل؛ يستبعد هذا من الاستخدام. قد تُستخدم القلونة alkalisation للساليسيلات (<500 ملغ/لتر + الحمض الاستقلابي metabolic acidosis، أو أيّ حالة 750 ملغ/ل)، الفينوباريتال (<75-150 ملغ/ل) أو مبيدات

⁶ Bradberry SM, Vale AJ 1995 Journal of Toxicology: Clinical Toxicology 33(5): 407-416

البنزوديازيبين، الكحول، ثلاثي كلور الإيثانول) أو مع فرط الموقية العضلية hypertonia (مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، والعوامل المضادة للمسكارينية)، ونقص ضغط الدم، والصدمة shock، واضطراب نظم القلب، والبيئة على الاختلاجات convulsions، والاضطرابات السلوكية behavioral disturbances (الأدوية النفسية التأثير psychotropic)، وانخفاض الحرارة hypothermia، والتهاب الرئة الشغطي aspiration pneumonia والنفطات الجلدية cutaneous blisters، والحروق في الفم (أكالات corrosives).

تُعدّ المحافظة على تزويد أكسجين كافٍ من الأولويات الأولى. يمكن تحمل الضغط الدموي الانقباضي 80 ملّي متر زئبق عند الشخص الفتي ولكن يُعرّض المستوى دون 90 ملّي متر زئبق الدماغ أو الكلية للخطر عند المسنين. إنّ تمدّد السرير الوريدي وتوسيعه venous capacitance bed هو السبب الغالب للصدمة في التسمّم الحاد ويمكن إ ذخار ضغط الدم بوضع المريض في وضعية الرأس للأسفل head-down position لتشجيع العود الوريدي إلى القلب، أو باستخدام مُمدّد البلازما الغرواني colloid مثل الهلام gelatin أو النشاء الأثيري etherified starch. قد يكون تطبيق الضغط القلبي الخارجي ضرورياً وينبغي الاستمرار به حتى يصبح نتاج القلب مضمون الاستمرار ذاتياً، وقد يتطلب ذلك وقتاً طويلاً عندما يكون المريض ناقص الحرارة hypothermic أو مسموماً بالأدوية المخدّمة للقلب، ومثال ذلك، مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومحصرات المستقبل الأدرينية - بيتا β. ويجب امتصاص المفرزات القموية البلعومية أو المواد المُقلّسة من المسلك الهوائي بوضوح.

المعالجة الداعمة Supportive treatment

إنّ الحقيقة البارزة هي أن المرضى الذين شُفيوا من معظم التسمّمات هم مُؤكّسجين على نحو كافٍ ومُمبّهين hydrated ومُروّين perfused أيضاً، وتُعدّ أكثر الآليات نجاعةً في معظم الحالات هي المريض نفسه، إذ ستزيل آليات المرضى الذاتية فعالية السم كله وتطرّحه. مجرد مرور الوقت. يتطلب المرضى

جريان الدم فوق الفحم المنشط أو راتين مبادل للأيون ion-exchange resin ملائم يمتزّ السم. ويمكن التغلب على فقدان خلايا الدم وتفعيل آلية التحلّط بدرجة عالية بتغطية الفحم بملامة مائية للأكريليك acrylic hydrogel التي لا تُنقص سعة الامتزاز، ويجب إعطاء المريض مضاداً للتخثر هو الهيبارين heparin.

تُعدّ مثل هذه الطرائق الاصطناعية لنزع السم من الجسم جائرة، وتتطلّب مهارة وحيرة من جانب الجراح operator وهي باهظة التكاليف ولاسيما من حيث الموارد البشرية. لذلك ينبغي أن يكون استخدامهما في الحالات الوخيمة من إزالة السم السريرية المطوّلة أو المتقدّمة، عندما يُشير التركيز البلازمي المرتفع إلى درجة خطورة من التسمم، وعندما يتم نزع السم بواسطة الإرواء الدموي أو أن الديال الدموي يكون إضافة هامة إلى الطرائق الطبيعية للإزالة elimination.

• يُعدّ الديال الدموي Haemodialysis فعالاً من أجل: الساليسيلات (<750 ملغ/لتر + فشل كلوي، أو أي حالة <900 ملغ/لتر)، والإيزوبروبانول isopropanol (يوجد في غسولات بعد الحلاقة ومحاليل تنظيف النوافذ)، والليثيوم والميثانول.

• يُعدّ الإرواء الدموي Haemoperfusion فعالاً من أجل: الفينوباربيتون (<100 - 150 ملغ/لتر، ولكن تبدو الجرعات القموية المتكررة من الفحم المنشط معادلة بالفعالية، راجع ما سبق) والباربيتورات الأخرى، والإيثكلوروفينول ethchl-، وroxyvinol، والغلوتيثيميد glutethimide، والميروبامات meprobamate، والميثاكالون methaqualone، والثيوفيلين، ومشتقات ثلاثي كلور الإيثانول trichloroethanol.

التدابير العامة General measures

التقييم البدني والإنعاش

INITIAL ASSESSMENT AND RESUSCITATION

ينبغي أن تتضمن المراجعة السريرية البدنية البحث عن العقابيل المعروفة للتسمّم والتي تتضمن: اختلال الوعي impaired consciousness مع الرخاوة flaccidity (مركبات

رعاية معيارية عند فقدان الوعي، والانتباه الخاص للمشكلات المحرصة بالسّم والمؤطرة لاحقاً.

لا بدّ من المحافظة على المسلك الهوائي Airway؛ يتطلب بعض المرضى أنبوباً مكفّفاً داخل الرغامى cuffed endotracheal tube وقلماً يتعدّى 24 ساعة.

ينبغي تقييم حاجات التهوية Ventilation، تُدعم بتحليل غاز الدم عند الضرورة. يُعدّ الحمض acidosis التنفسي والاستقلابي المختلطين شائعاً. يمكن تصحيح نقص التأكسج hypoxia بدعم الهواء المستنشق بالأكسجين ولكن تعدّ التهوية الميكانيكية ضرورية عندما يتعدّى ضغط ثنائي أكسيد الكربون PaCO₂ 6.5 كيلو باسكال kPa.

يُعدّ نقص ضغط الدم Hypotension شائعاً، وإضافة للتدابير الإنعاشية المشار إليها سابقاً، قد يُطلّب تسريب توليفة من الدوبامين والدوبوتامين dobutamine بجرعة منخفضة للمحافظة على التروية الكوية.

ينبغي معالجة الاختلاجات Convulsions عندما تصبح دائمة أو تطول مدتها. ويُعدّ الديازيبام وريدياً i.v. الخيار الأول.

كثيراً ما تترافق اضطرابات نظم القلب Cardiac arrhythmia مع التسمّم، ومثال ذلك، مع مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، والثيوفيلين، ومحصرات المستقبل الأدرينية - البيتا β. يُعدّ الحمض acidosis، ونقص التأكسج واضطراب الكهارل عوامل مساهمة هامة عادةً، وينبغي التأكيد على المعالجة لتصحيحها ولمقاومة إغراء اللجوء إلى دواء مضاد لاضطراب النظم وهو المحاولة الأخيرة. إذ يجب استخدام الدواء الملائم عندما يؤدي اضطراب النظم إلى فشل دوراني محيطي، ومثال ذلك، محصر المستقبل الأدرينية - البيتا β من أجل التسمم بأحد الأدوية المحاكية للودي.

قد يحدث نقص حرارة Hypothermia عندما يحتل تنظيم درجة الحرارة بسبب حمود الجهاز العصبي المركزي CNS. ويجب رصد درجة الحرارة الداخلية على مقياس حرارة مستقيمي rectal مدرّج بأرقام حرارة منخفضة، في حين يجري

تمريض المريض في "مكان مُدثّر" يحافظ على الحرارة.

قد يؤدي التوقف عن الحركة Immobility إلى آفات lesions الأعصاب المحيطية الانضغاطية، ونفطات جلدية cutaneous blisters وتخر necrosis فوق البروزات العظمية.

قد ينتج انحلال الرييدات Rhabdomyolysis عن الضغط المطوّل على العضلات، ومن العوامل التي تسبب تشنجات عضلية أو الاختلاجات (الفينيسيكليدين phencyclidine، والثيوفيلين) أو تتفاقم بفرط الحرارة hyperthermia بسبب التقلّص العضلي، ومثال ذلك، مع methylene MDMA 3.4 (dioxymethamphetamine) ("المحدث للنشوة ecstasy"). قد نحتاج إلى تعويض الحجم وتصحيح اختلال التوازن الأساسي الحمضي، وقد تقي قلونة البول من التخر النببي الحاد.

التقييم النفسي والاجتماعي

PSYCHIATRIC AND SOCIAL ASSESSMENT

تؤثّر معظم حالات التسمّم الذاتي بسبب المشكلات بين الأشخاص أو المشكلات الاجتماعية، التي ينبغي مواجهتها. ويُستحسن استعراف العلة النفسية الرئيسية ومعالجتها.

"عندما يختار الرجل الحكيم الانتحار، يُقال أنه يوجد مبررات لهذا، ولكن نقول عموماً أن هذا لا يُعدّ زيادةً في العقلانية أن يقتل الناس أنفسهم. يموت معظم الرجال والنساء مُحبطين...⁷

بعض التسمّمات Some poisonings

(من أجل الأدوية: راجع الأدوية إفرادياً)

المتلازمات السمية الشائعة⁸ Common toxic syndromes تُسبّب معظم المواد المستخدمة في التسمم العارض accidental أو الذاتي خطلاً وظيفياً في الأجهزة العصبية المركزية أو المستقلة autonomic وتنتج أنواعاً من التأثيرات

⁷ فولتير (الاسم المزيّف لـ Francios-Marie Arouet، كاتب فرنسي، 1694-1778.

⁸ Based on Kulig K 1992 New England Journal of Medicine 326: 1677-1681

التي يمكن تصنيفها على نحو مفيد للمساعدة على استعراف العامل (العوامل) المسؤول.

تتكوّن متلازمات مضادات المُسكارين Antimuscarinic syndromes، من تسرع القلب، والحدقات المتوسّعة والجفاف dry، والجلد المتورّد flushed، واحتباس البول، وحركات المعى المنقوصة، والارتفاع الخفيف في درجة حرارة الجسم، والتخليط confusion، واضطراب نَظْم القلب والتوبات seizures. وكثيراً ما تحدث بوساطة مضادات الدهون antipsychotics، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومضادات الهيستامين، ومضادات التشنج antispasmodics وكثير من النباتات.

التسمم بالكيمائيات (غير الدوائية)

Poisoning by (nondrug) chemicals

السيانيد Cyanide يسبب نقص الأكسجين النسيجي باستخلاف جزء الحديدك ferric من إنزيم التنفس داخل الخلوي، أي أكسيداز السيتوكروم. وقد يحدث التسمم بسبب الإغطاء الذاتي لحمض الهيدروسيانيك hydrocyanic acid (prussic)، وبالتعرض العارض في الصناعة، من خلال استنشاق الدخان من رغوات عديد اليريشان polyurethane الحارقة في صناعة الأثاث furniture، ومن خلال ابتلاع الأميغدالين amygdaline الموجود في عَصَمَات kernels بعض الفواكه التي تتضمن المشمش، واللوز والخوخ (مكوّنات العامل المضاد للسرطان غير المُرخّص، لا يتربل laetrile)، أو بسبب الاستخدام الزائد لتتروبروسيد الصوديوم لمعالجة فرط ضغط الدم الوخيم⁹. وتكون أعراض التسمم الحاد نتيجة لنقص الأكسجين النسيجي مع الدوخة dizziness، والخفقانات palpitations، والشعور بتقبّض الصدر والقلق؛ وتُشَمّ رائحة اللوز المر في النَّفَس على نحو مُميّز.

ويوجد الحماض acidosis والسُّبات coma في الحالات الوخيمة جداً. وقد يؤدي سيانيد الهيدروجين المُستَشَق إلى الموت في خلال دقائق ولكن قد يستغرق بضعة ساعات عندما يتلعغ ingested (يؤكّل) كَمَلَح، قبل أن يصبح المريض عليلاً

⁹ أو بطرق أخرى أكثر غرابة. "رأى طالب طب عمره 23 عاماً كلبه (بوبي) يُصاب بوهط دوراني مفاجئ. فبدأ بتدليك قلب خارجي له وبجهد هوية فم لأنف. وبعد دقائق مات الكلب، وشعر الطالب بالغنيان، وثقلاً وقدّ الوعي. وبوصول الضحية إلى المستشفى، اكتشف أحد العاملين الطبيين يقظين رائحة اللوز المرّ في نَفْسِه فأعطاه المعالجة المقبولة من أجل التسمم بالسيانيد فثغني المريض على أثر ذلك. تبين أن الكلب كان قد ابتلع السيانيد مصادفةً، وأن السم طُرِحَ من خلال الرئتين فاستُشِق بوساطة فاستشقه أثناء الإنعاش فَم لأنف" Journal of the American Medical Association 1983. 249: 353

التي يمكن تصنيفها على نحو مفيد للمساعدة على استعراف العامل (العوامل) المسؤول.

تتضمن المتلازمات الكولينرجية (المُسكارينية) Cholin-ergic (muscarinic) syndromes

تتضمن المتلازمات الكولينرجية (المُسكارينية) Cholin-ergic (muscarinic) syndromes، من تسرع القلب، والحدقات المتوسّعة والجفاف dry، والجلد المتورّد flushed، واحتباس البول، وحركات المعى المنقوصة، والارتفاع الخفيف في درجة حرارة الجسم، والتخليط confusion، واضطراب نَظْم القلب والتوبات seizures. وكثيراً ما تحدث بوساطة مضادات الدهون antipsychotics، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومضادات الهيستامين، ومضادات التشنج antispasmodics وكثير من النباتات.

تتضمن المتلازمات الكولينرجية (المُسكارينية) Cholin-ergic (muscarinic) syndromes

تتضمن المتلازمات الكولينرجية (المُسكارينية) Cholin-ergic (muscarinic) syndromes، من تسرع القلب، والحدقات المتوسّعة والجفاف dry، والجلد المتورّد flushed، واحتباس البول، وحركات المعى المنقوصة، والارتفاع الخفيف في درجة حرارة الجسم، والتخليط confusion، واضطراب نَظْم القلب والتوبات seizures. وكثيراً ما تحدث بوساطة مضادات الدهون antipsychotics، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومضادات الهيستامين، ومضادات التشنج antispasmodics وكثير من النباتات.

تتضمن متلازمات محاكيات الودي Sympathomimetic syndromes

تتضمن متلازمات محاكيات الودي Sympathomimetic syndromes، من تسرع القلب، وفرط ضغط الدم، وفرط الحرارة، والتعرق، وتوسّع الحدقة، وفرط المنعكسات، والهيّاج agitation، والوَهَام delusions، والدهان الكبريائي paranoia، والتوبات seizures واضطراب نظم القلب. ويشيع حدوث ذلك بوساطة الأمفيتامين amphetamine ومشتقاته، والكوكايين cocaine، ومزيلات الاحتقان، ومثال ذلك، الإفيدرين ephedrine، والثيوفيلين (تُستبعد التأثيرات النفسية من الحالة الأخيرة).

تُسبب المهدئات، والأفيونيات والايثانول Sedatives, hypnotics and ethanol

جداً. ويَصْرُحُ التعرُّضُ المزمن بالجهاز العصبي مسبباً اعتلالاً عصبياً محيطياً، وضموراً بصرياً optic atrophy وصمماً عصبياً .nerve deafness

أما مبادئ المعالجة النوعية فهي كما يلي:

- إن إيديتات ثنائي الكوبالت *dicobalt edetate* لخلابة *chelate* السيانيد هي معالجة الاختيار عند تأكيد التشخيص. تُعطى جرعة 300 ملي غرام وريدياً، على مدى دقيقة واحدة (5 دقائق عندما تكون الحالة أقل خطورة)، متبوعة فوراً بمقدار 50 ملي لتر تسريباً وريدياً من الغلوكونز 50%؛ ينبغي إعطاء 300 ملي غرام إضافية من إيديتات ثنائي الكوبالت إذا لم يتبين الشفاء في خلال دقيقة واحدة.
- يمكن أن يعقب ذلك إجراء من مرحلتين على نحو متبادل من خلال الإعطاء الوريدي لكل مما يلي:

1. نترت الصوديوم *sodium nitrite*، الذي يُحوّل الهيموغلوبين سريعاً إلى ميثيموغلوبين methaemoglobin، الذي يأخذ أيون الحديدك ferric الذي يكون فيه السيانيد على شكل سيان ميثيموغلوبين cyanmethaemoglobin (يمكن تحمّل حتى 40% من الميثيموغلوبين)؛

2. ثيوسلفات الصوديوم *sodium thiosulphate*، التي تزيل سمية السيانيد ببطء عبر السماح بتشكيل الثيوسيانات thiocyanate. ويُعدّ إعطاء الثيوسلفات إضافة للأكسجين منها مأموناً عندما يكون التشخيص غير مؤكد.

توجد بيئة على أن إعطاء الأكسجين يتغلب على نقص الأكسجين النسيجي في التسمم بالسيانيد، ولا سيما في ضغطه المرتفع (مُفرط الضغطية hyperbaric)؛ لا تُعدّ الآلية مؤكّدة، ولكن ينبغي إعطاء الأكسجين.

أحادي أكسيد الكربون (CO) Carbon monoxide

يتشكّل عندما تحترق المواد التي تحتوي الكربون والهيدروجين بطريقة ناقصة؛ ينتج التسمم من الاستنشاق. يُختلّ نقل الأكسجين إلى الخلايا وعضلة القلب وتنتج إصابة عصبية neurological؛ وتتضمّن العقاقيل العصبية المؤجّلة (2-4

أسابيع): الباركنسونية والعلامات المخيخية cerebellar signs وقد يؤكد تركيز CO في الدم، التعرض (قد يكون تدخين السجائر وحده مسؤولاً عن ما يزيد عن 10%) ولكنه لا يُعدّ دليلاً على وخامة التسمم. يمكن معالجة المصابين بعلامات نقص التروية القلبية أو العيوب العصبية، بالأكسجين المُفرط الضغطية hyperbaric، وقد يسبب النقل إلى الحجيرات المفرطة الضغط مشاكل لوجيستية مع أن البيئة على نجاعة ذلك لا تزال موضع جدال.

الرصاص Lead ينشأ التسمم من بعض أنواع المصادر المهنية (مثل تجديد المنزل ونزع الدهان القديم) والترفيهية. كان التعرُّض البيئي للرصاص موضوعاً ذا عناية فائقة، كشاهد على التشريعات الوقائية التي سنّتها دول كثيرة لإنقاذ التلوث، كنزع الرصاص من البنزين مثلاً.

يتضمّن الرصاص في الجسم مُكوّناً قابلاً للتبادل السريع في الدم (2%)، العمر النصف البيولوجي 35 يوماً) وتجمّعة في العاج dentine والهيكس skeleton (95%)، العمر النصف البيولوجي 25 عاماً).

كثيراً ما تستعمل إيديتات الكالسيوم والصوديوم في التسمم الوخيم بالرصاص لبدء إطراح الرصاص. إذ تخلّب الرصاص من العظم والفراغ خارج الخلوي وينتهي الإطراح البولي للرصاص على مدى 5 أيام تالية حيث يُستنفذ المخزن خارج الخلوي. ولذا قد تسوء الأعراض (المغص colic والاعتلال الدماغي encephalopathy)، ويُعزى ذلك إلى إعادة توزّع الرصاص من العظم إلى الدماغ. يُعدّ ثنائي المركابول dimercaprol أكثر فعالية من إيديتات الكالسيوم والصوديوم في استخلاص *chelating* الرصاص من النسيج الرخوة كالدم، ويُعدّ هذا معقولاً للمعالجة التوليفية مع إيديتات الكالسيوم والصوديوم. وكثيراً ما نستخدم بدلاً من ذلك الآن مضاهماً لثنائي المركابول الذوّاب في الماء وهو السوكسيمير succimer (حمض 3,2 ثنائي مركابتوسوكسينيك، 2,3 dimercaptosuccinic acid, DMSA). يمتلك السوكسيمير succimer إلفة مرتفعة للرصاص، ويُعدّ ملائماً للإعطاء بالفم وهو أفضل تحملاً (يمتلك منسباً علاجياً أعرض) من ثنائي

المركابول. وهو مرخصٌ لمثل هذا الاستعمال في الولايات المتحدة الأمريكية USA ولكن ليس في المملكة المتحدة (UK).

الميثانول Methanol يتاح على نحو واسع كمذيب وفي الدهانات ومانعات التجمد antifreezes، وقد يُستهلك كبديل رخيص للإيثانول. قد يسبب مقدار قليل منه يبلغ 10 ملي لتر العمى الدائم وجرعته القاتلة 30 ملي لتر، من خلال مُستقلباته السامة. يُستقلب الميثانول مثل الإيثانول عبر عمليات الرتبة صفر التي تكتنف الكحول الكبدية ونازعة هيدروجين الألدهيد aldehyde dehydrogenase، ولكن الإيثانول يشكّل الأسيتالدهيد وحمض الأسيتيك اللذين يُعدّان مسؤولان جزئياً عن التأثيرات غير المرغوبة "للخمار hangover"، في حين يُشكّل الميثانول الفورمالدهيد formaldehyde وحمض الفورميك. وقد يحدث العمى بسبب وجود نازعة هيدروجين الألدهيد في الشبكية retina (من أجل التحويل البيني interconversion للريتينول retinol والريتينين retinene) الذي يسمح بالتشكيل الموضعي للفورمالدهيد formaldehyde. ويُحسّن الحمض acidosis بسبب حمض الفورميك formic acid، وبسبب إنتاج اللاكتات الكبدية المعتمد على الباهاء pH، فيُضاف الحمض اللاكتيكي (اللبنّي) lactic acidosis.

أما الملاحح السريرية فهي الوعكة الوخيمة، والقيء، وألم البطن، وتسرع النفس tachypnoea (بسبب الحمض). ويُشير نقصان حدة الإبصار والعمات scotomata إلى الضرر العيني، وإذا كانت الحدقتان متوسعتان وغير فعاليتين non-reactive، فيرجح وجود نقصان رؤية دائم. وقد يتلو ذلك السبات (الغيبوبة) coma والوهط الدوراني.

تُوجّه المعالجة إلى ما يلي:

- تصحيح الحمض. يحدّد إنحاز ذلك النتيجة على نحو كبير؛ إذ تُعطى بيكربونات الصوديوم وريدياً بمجرات تصل حتى 2 مول في بضع ساعات، وتحمل زيادة من الصوديوم الذي يجب تديره. يُستقلب الميثانول ببطء وقد ينكس المريض إذا انقطع إعطاء البيكربونات فجأة.
- تثبيط استقلاب الميثانول. إن الإيثانول الذي يحتل الإنزيمات

النازعة للهيدروجين dehydrogenase على نحو مُفضّل عن الميثانول، يمتنع استقلاب الميثانول إلى نواتجه السامة بطريقة تنافسية. تستخدم جرعة فموية مفردة من الإيثانول 1 ملي لتر/ كيلوغرام (كمحلول 50% أو كمكافئ من الجن gin أو الويسكي) متبوعة بمقدار 0.25 ملي لتر/ كيلوغرام/ ساعة فمويّاً أو وريدياً i.v. بغية المحافظة على إيثانول الدم عندما يقارب 100 ملي غرام/ 100 ملي لتر حتى يزول الميثانول من الدم ولا يمكن الصرّي عنه. يُعدّ الفومبيزول fomepizole (4-ميثيل بيرازول 4-methylpyrazole) مثبطاً تنافسياً أيضاً لنازعة هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenase وقد برهنَ على فعاليته في التسمم الوخيم بالميثانول ويُعدّ أقل ميلاً لإحداث الحمود المخي cerebral depression.

- إزالة الميثانول ومستقلباته بوساطة الديال. يُعدّ الديال الدموي haemodialysis أكثر فعالية من الديال الصفاقي peritoneal dialysis. وقد يحمي حمض الفولينيك folic acid 30 ميلي غرام في الوريد i.v. كل 6 ساعات من الضرر الشبكي retinal damage بتحسين استقلاب الفورمات formate.

الإيثيلين غليكول Ethylene glycol يُعدّ متاحاً سهلاً كمكوّن لمانعات التجمد في مشعاعات radiators السيارات. وقد استخدم إجرامياً ليقدم "قوام" وحلاوة خمور المائدة البيضاء. يُسبب استقلابه إلى الغليكولات glycolate والأكزالات oxalate حمضاً acidosis وضرباً كلوياً، وغالباً ما يتعدّد الوضع أكثر بوساطة الحمض اللاكتيكي (اللبنّي) lactic acidosis. يبدو المريض في خلال 12 ساعة الأولى من ابتلاعه وكأنه منزوع السمية من الكحول ولكنه لا يعطي راحة لذلك، ولذا يوجد حمض متزايد، ووذمة رئوية وفشل قلبي، وينشأ ألم كلوي ونخر نبيسي في خلال الأيام 2-3 بسبب تشكّل بلورات أكزالات الكالسيوم في البول. يُصحّح الحمض بإعطاء بيكربونات الصوديوم في الوريد i.v. ويُصحّح نقص كالسيوم hypocalcaemia بغلوكونات الكالسيوم. ويُعطى الإيثانول أو فومبيزول fomepizole مثل حالة التسمم بالميثانول (السابقة) لتثبيط استقلاب الإيثيلين غليكول تنافسياً

وَيُسْتَعْمَلُ الدِّيَالُ الدموي لإزالة السمِّ.

الهيدروكربونات **Hydrocarbons**، ومثال ذلك، زيت
البرافين (كيروسين kerosene)، والبترول petrol (غازولين
gasoline)، والبنزين benzene، تُسبِّبُ خُردُ الجهاز
العصبي المركزي على نحو رئيسي وضرراً رئوياً بسبب
الاستنشاق inhalation. ومن الحيوي تجنُّب الشفط
aspiration إلى الرئتين أثناء محاولات نزع السم أو القيء
العفوي. ينبغي إنحاز الشفط المعدي فقط عندما تكون
الأنابيب المكفَّفة داخل الرغامى في مكانها على نحو فعال،
وبعدَ تبنيج المريض وتخديره عند الضرورة.

معاقرَة المذيب الطيار **Volatile solvent abuse** أو
"تنشُّق الغراء glue sniffing" تشيع بين عمر الثالثة عشر
والعشرين teenagers، ولاسيما بين الذكور. ويُقرَّ نجاح
الصناعة الكيميائية الحديثة إتاحة سهلة لهذه المواد كاللاصقات
adhesives، والمنظفات الجافة، ومُنَعِشات الجو air fresh-
eners، ومزيلات الروائح deodorants، والضباب aerosols
والمنتجات الأخرى. وتُسْتَعْمَلُ تقنيات متنوعة للإعطاء: يمكن
استنشاق المنتجات اللزجة من حقيبة بلاستيكية، والسوائل من
المناديل الورقية handkerchief أو قارورة بلاستيكية. تُستبدَلُ
التأثيرات المُشَمِّعة euphoriant والاستثنائية excitatory العاجلة
بالتحليط confusion والهلوسات والوهم delusions مع تزايد
الجرعة. ويُطوَّرُ المعاقرون abusers المزمنون، للطولوين
toluene على نحو غموضي، اعتلالاً عصبياً محيطياً، ومرضاً
مخيخياً cerebellar وخرفاً dementia؛ ويحدث ضرر الكلية،
والكبد، والقلب، والرئتين أيضاً مع المذيبات solvents. وربما
حدَّثت أكثر من 50% من الوفيات بالممارسة على إثر
اضطراب نظم القلب بوساطة تحسيس sensitisation عضلة
القلب myocardium للكاتيكولامينات catecholamines
وتثييط العصب الميهم بسبب التنبيه الحنجري laryngeal عند
بَحْثِ القود الصنوبسي الدافع aerosol propellants في الحلق
throat.

يُسْتَعْمَلُ الإنعاش القلبي التنفسي المعياري والمعالجة
المضادة للنظم من أجل التسمم الحاد بالمذيب solvent

وتكتنِفُ السمية رباعي كلوريد الكربون carbon
tetrachloride والكلوروفورم chloroform توليد الفوسجين
phosgene (غاز الحرب 1914 - 1918) الذي تُزال فعاليته
بوساطة السيستئين cysteine، وبوساطة الغلوتاثيون
glutathione المُتَشَكَّل من السيستئين؛ ولذلك يوصى بالمعالجة
بوساطة N-أسيتيل سيستئين N-acetylcysteine، كما في
حالة التسمم بالباراسيتامول.

التسمم بمبيدات الأعشاب ومبيدات الهوام

Poisoning by herbicides and pesticides

مبيدات الهوام الفسفورية العضوية -Organophos-
phorous pesticides هي مضادات لإنزيمات
الكولينستيراز؛ لقد وُصِفَ التسمم بها وتديرها في الفصل 21.
أما مركبات الكاربامات العضوية organic carbamates
فتشبهها.

مركبات -ثنائي النترو Dinitro-compounds. يُستخدَمُ
ثنائي نترو أورثو كريسول (DNOC) dinitro-orthocresol
وثنائي نترو بوتيل فينول (DNBP) dinitrobutylphenol
كمبيدات أعشاب weed killers انتقائية ومبيدات حشرات
insecticides، وتسبب التسمم الحادث بالمصادفة، ومثال
ذلك، عند إهمال احتياطات الأمانة. يمكن امتصاص هذه
المواد من خلال الجلد واليدين وغالباً ما يُصْطَبَّحُ الوجه والشعر
بالأصفر. وتشير الأعراض والعلامات إلى معدل استقلاب
مرتفع جداً (بسبب عدم اقتران الفسفة الأكسدية
uncoupling of oxidative phosphorylation)؛ ويُفْضِي
التعرُّق الغزير والظَّمْ إلى التجفاف dehydration والقيء،
والضعف، والتلملل restlessness، وتسرع القلب والتنفس
العميق والسريع، والاختلاجات والسُّبات. ولا بدَّ من المعالجة
السريعة التي تتكوَّن من تبريد المريض والانتباه إلى توازن
السائل والكهارل. ولا بدَّ من تفريق هذا النمط من التسمم عن
التسمم بسبب المواد المضادة لإنزيمات الكولينستيراز لأن
إعطاء الأتروبين للمرضى المتسممين بمركب ثنائي النترو يوقِفُ
التعرُّق وقد يسبب الموت بفرط الحرارة hyperthermia.

مبيدات الأعشاب الفينوكسي Phenoxy herbicides

مبيدات الأعشاب ذات الأوراق العريضة. ويُسبب ابتلاعها الغثيان، والقىء، والسخونة pyrexia (بسبب عدم اقتران الفسفة الأكسدية)، وفرط التهوية hyperventilation، ونقص الأكسج hypoxia والسبات coma. وتحسن إزالتها بقلونة البول. قد تُسبب مبيدات الهوام الكلورية العضوية organo-chlorine مثل الديكوفان dicophane (DDT) احتلاجات في الجرعة المفرطة الحادة acute overdose. يعالج هذا التسمم مثل الحالة الصرعية status epilepticus.

مبيدات القوارض Rodenticides تتضمن الوارفارين والثاليوم (راجع الجدول 1.9)؛ يعطى الديازيبام من أجل الستريكنين strychnine الذي يسبب الاختلاجات convulsions.

الباراكوت Paraquat يُستخدم على نطاق واسع كمبيد أعشاب وهو سمٌ خطير عندما يتلعق؛ قد يكون ملء الفم من المحلول التجاري المأخوذ والمفلوظ من الفم كافياً للقتل. يُتبع تقرُّح وتَحْتَرُ المخاطية الفموية والمريئية بنخر النبيب الكلوي بعد 5-10 أيام وتحدث بعد ذلك وذمة رئوية متبوعة بتليف رئوي؛ تعتمد حياة المريض من عدمها على حالة الرئة بدرجة كبيرة. أما المعالجة فهي عاجلة وتتضمن الفحم المُشْتَط أو سيليكات الألمنيوم (تُراب فولر Fuller's earth) عن طريق الفم كَمُتَرِّزَات، وغسيل المعدة والإسهال التناضحي (سلفات المغنيزيوم). يقوم الدِّيَال الدموي haemodialysis أو الإرواء الدموي haemoperfusion بدور في 24 ساعة الأولى، وتكمن الحكمة من ذلك في أن إنقاص التركيز البلازمي باستعمال هذه الطرائق يحمي الكلية التي يتيح فشلها بالتراكم البطيء ولكن غير الرحيم للباراكوتات paraquat في الرئة.

الذي كوات Diquat يُعدّ مشابهاً للباراكوتات ولكن قد لا تحدث التبدلات الرئوية الآجلة.

التسمم بالمواد البيولوجية

Poisoning by biological substances

تُشكّل كثير من النباتات مواداً هامة من أجل بقاءها، إمّا

عبر جَذْب الحيوانات التي تُبْعَث أبواغها، أو عبر تنفير المفترسات القوية. ويحدث التسمم عندما يأكل الأطفال العَوَزَات/ العَنَبَات berries أو يمضغون الزهور، منحذين بألوانها؛ قد يُخطئ البالغون بالأنواع غير الصالحة للأكل من تلك الصالحة edible من نباتات السَلَطَة والفطريات (فطريات المشروم mushrooms) بسبب التشابه الكبير في ما بينها والتي كثيراً ما يُقدَّر ثمن بعضها من خلال الذوافة epicures.

وينعكس مجال المواد السامة التي تُنتجها هذه النباتات في تنوع الأعراض التي يمكن تصنيفها على نحو واسع كما يلي:

- **أتروپينية Atropinic**، ومثال ذلك، البِلادونا nightshade المميته (بِلادونا اللفاح *Atrpoa belladonna*) والداتورا thorn apple (الداتورا *Datura*)، التي تسبب توسع الحدقتين، وتغيُّم الرؤية blurred vision، وجفاف الفم، واحمرار الجلد، والتخليط confusion والهذيان delirium.
- **نيكوتينية Nicotinic**، ومثال ذلك الشوكران hemlock (الشوكران الكبير *Conium*) والقوطيسوس *Laburnum*، التي تسبب الإلحاح salivation، وتوسع الحدقتين، والقىء، والاختلاجات والشلل النفسي.
- **مُسكارينية Muscarinic**، ومثال ذلك، فطريات Inocybe والحدرجية Clitocybe (المشروم mushrooms)، التي تسبب الإلحاح، والدَمْعَان lacrimation، وتقبُّض الحدقة miosis، والتعرق perspiration، وبطء القلب وتقبض القصبات، والهلوسات أيضاً.
- **مهلوسة Hallucinogenic**، ومثال ذلك، فطريات المشروم التي تحتوي على البسيلوسبين psilocybin (قلنسوة الحرية liberty cap)، الذي قد يؤخذ على نحو نوعي لهذا التأثير ("فطريات المشروم السحرية").
- **قلبية وعائية Cardiovascular**، ومثال ذلك الديجيتال foxglove (الديجيتال *Digitalis*)، والمَدَّال mistletoe (الدبق الأبيض *Viscum album*) وزنبق الوادي (زنبق الوادي Convallaria) التي تحتوي على الجليكوزيدات القلبية التي

يتطلب نوعيات خصوصية من الإعداء infectivity، والإمراضية pathogenicity، والثبات stability وسهولة الإنتاج. ومن بين الممرضات pathogens التي تعدُّ مرشحةً لهذه الغاية المُرعبة نذكر العَصَوِيَّة الجَمْرِيَّة *Bacillus anthracis* (العامل المسبب للحمرة الخبيثة anthrax)، والبروسيلة *Brucella* (داء البروسيلات brucellosis) والمعلّقة الرشيقية *Clostridium botulinum* (التسمم السحقي botulism)، والفرانسييسيلة التولارية *Francisella tularensis* (التولاريمية tularemia)، والبرسنية الطاعونية *Yersinia pestis* (الطاعون plague)، وفيروس الجدري *volaria virus* (الجدري smallpox). وتظهر الأدوية المستخدمة في المعالجة والوقاية من بعض العدوى الجرثومية في (الجدول 1.11). تُحفظ اللقاحات vaccines في مراكز خاصة للتمنيع immunise ضد الحمرة الخبيثة anthrax، والطاعون plague والجدري smallpox، مع مضاد للذيفان antitoxin من أجل التسمم السحقي botulism. ويعتقد أنه لا بدّ من وضع مرجعية عن موضوع الإرهاب البيولوجي bioterrorism الذي يُعدّ أمراً مُحزناً بالتأكيد في هذه الأوقات التي نعيشها.

العوامل المسببة للعجز Incapacitating agents

(العوامل المزعجة، والمسببة للعجز، والمضادة للشغَب)

يمكن تعريف العوامل المزعجة harassing كمواد كيميائية قادرة على إحداث عجز مؤقت وسريع عند استخدامها في شروط ميدانية بحيث يستمر فترة أطول قليلاً من فترة التعرّض¹⁰.

يجب أن تكون المتطلبات الفارماكولوجية من أجل مأمونية العامل المزعج وفعاليته صارمة (وليس من المناسب الإشارة إلى المنفعة مقابل الاختطار). وكذلك من أجل الفاعلية potency والبدء السريع للتأثير وتغيّره المفاجئ في الباحات المفتوحة ضمن أي شروط جوية، فيجب أن يكون مأموناً في الفضاءات الضيقة إذ قد يكون التركيز مرتفعاً جداً وقد يُصيب بريئاً، أو مُفقداً طريق الفراش إذا دخلت القذيفة من النافذة.

تسبب القيء، والإسهال واضطراب نظم القلب.

• سُمِّيَّة كبدية Hepatotoxic، ومثال ذلك، الأمانيت *Amanita phalloides* (مشروم قلنسوة الموت)، وزهرة الشيوخ *Senecio* (الشيخة ragwort) والتطش *Crotalaria* وشاي البساتين bush teas المحضّر من هذه النباتات في المناطق الكاريبية Caribbean. وقد يُسبب الأفلاتوكسين aflatoxin من الرشاشية الصفراء *aspergillus flavus*، أي الفطر الذي يلوّث الأغذية، سرطان الكبد الأوّلي.

• المخلّجات أي مسببة الاختلاج Convulsant، ومثال ذلك، عشبة قطرة الماء water dropwort (الإينات *Oenanthe*) والشوكران cowbane (الشوكران *Cicuta*) التي تحتوي مواد خطيرة جداً، والايانثوتوكسين oenanthotoxin والسيكيوتوكسين cicutoxin والمواد المتعلقة بها.

• تهيج الجلد Cutaneous irritation، ومثال ذلك، التماس مع القراص nettle (القراص *Urtica*)، أو التهاب الجلد بعد تحسسه بزهرة الربيع *Primula*.

• الأعراض المعوية Gastrointestinal symptoms، يحدث الغثيان، والقيء، والإسهال وألم البطن مع نباتات كثيرة جداً.

معالجة تسممات النباتات Treatment of plant

poisonings تتكوّن على نحو رئيسي من الفحم المُنشّط لامتزاز الذيفان toxin في السبيل المعدي المعوي. قد يجعل تحريض القيء emesis يعرق الذهب ipecacuanha التشخيص أكثر صعوبة لأن القيء عادة ما يكون العلامة الباكّة على التسمم. ينبغي ضبط الاختلاجات بالديازيبام. وقد يُستخدم البنسيلين في التسمم بفطر المشروم "قلنسوة الموت" لإزاحة الذيفان من البرمين البلازما، ويُستعمل الديال الدموي haemodialysis المتوقّف، إذ قد ينفع فيما بعد في الفشل الكلوي أيضاً.

العوامل البيولوجية كأسلحة

Biological agents as weapons

يمكن أن تسبب كثير من العوامل عدوى مهددة للحياة ولكن توظيفها كأسلحة بيولوجية ضد المجتمعات الإنسانية

¹⁰ Health aspects of chemical and biological weapons. 1970 WHO Geneva.

من عدم حدوث التشنج القصبي bronchospasm عند الناس السلميين. يبدو أن سبب القيء هو ابتلاع اللعاب saliva الملوّث. وقد يعقب التعرّض قلقلة الأمعاء. وربما يتخسّض خطر CS عن المواقف التي تُقدّف فيها القذائف في أماكن مغلقة.

CN (كلور أسيتوفينون chloroacetophenone، وهو غاز مسيل للدموع) يستخدم على نحو عام كضباب صلب أو دخان؛ تستخدم محاليله (Mace) في الساحات المغلقة.

CR (دي بنزوكسازيبين dibenzoxazepine) وُضِعَ في الإنتاج عام 1973 بعد اختباره على متطوعي الجيش. وإضافة للخصائص الاعتيادية (السابقة) قد يُحرّض على ارتفاع عابر في ضغط داخل العين intraocular. ويسمح ذوبانه باستخدامه في "مدافع" الماء.

عادة ما تكتم السلطات authority خواص هذه المواد كلّها ولا توجد معلومات هامة إضافية متاحة مسبقاً.

لقد جرى تضمين هذا المقدار الوجيز، لأنه إضافة لمساعدة الضحايا، فإن أكثر الطلاب والأطباء الذين يحسنون التصرف قد يجدوا أنفسهم وهم معرضون لدخان CS في عالمنا المضطرب؛ وقد يشعر بعضنا أن من واجهم تعريض أنفسهم. وتعدّ النقاط التالية مفيدة جداً عند إتباعها:

- ضع قفازات بلاستيكية وحيدة الاستعمال من أجل معالجة الشخص المُعانِي الذي يُحْبَطُ إذا ما أُصِيبَ الطبيب.
- ينبغي وضع الملابس الملوثة في حقائب بلاستيكية واغسل الجلد بالصابون والماء. قد يسبب التفسير بالذّش showering أو الاستحمام bathing عودة الأعراض بإطلاق العامل من الشعر الملوّث. وتعدّ الحُمَامِي erythema الجلدية اعتيادية، وقد يحدث الإنفاط blistering أيضاً مع التراكيز المرتفعة من CS و CN في الشروط الدافئة والرطبة.
- ينبغي ترك العينين حرتين لترويان نفسيهما؛ قد يُسبب الضغط المرتفع داخل العين زرقاً حاداً acute glaucoma عند ذوي الأعمار فوق 40 عاماً.

CS (chlorobenzylidene malononitrile)، "الغاز" المسيل للدموع يُعدّ المادة المفضّلة الآن. وهي مادة صلبة تُنثَر كضباب aerosol (قطر جسيماتها 1 ميكرون) بتضمينها في مزيج الألعاب النارية. وقد صارَ مشهد انتشارها مألوفاً عبر التلفزيون. إنها ليست غازاً، بل ضباباً أو دخاناً. تتكدّس الجسيمات وتستقرّ على الأرض في خلال دقائق بحيث لا يُعدّ اختطار التعرّض المطول لها خارج الأبواب كبيراً.

تتفاوت التأثيرات وفقاً لتركيز CS الذي يتعرض له الشخص، من حسّ شائك خفيف أو لاذع في العينين والممرات الأنفية إلى الأعراض الأعظمية من سيلان العينين والأنف، وتشنج الجفنين، والدّمعان الغزير والإلعاب، والتّهوُّع/الغثيان retching وفي أحيان كثيرة القيء، وحرقة الفم والحلق، والسعال والألم القابض gripping في الصدر¹¹.

تحدث الأعراض بسرعة لدى التعرّض (عامل هام من وجهة نظر المُستخدِم) وتختفي بطريقة مثيرة:

يُصاب الشخص المتعرّض بنزلة grip. ومن ثمّ يتلّكأ زفير الدخان بعيداً، أو ينحرف أو يتوقّف تفرغه من القنابل اليدوية grenade، وتبدأ الأعراض بالزوال في الحال. فيزول ألم الصدر في خلال دقيقة أو اثنتين، وتُفتّح العينان على الرغم من بقاء الدّمعان. حيث يتوقّف الإلعاب الزائد وانهمار الدموع بعد حوالي خمس دقائق ويعود الشخص إلى طبيعته بعد ربع ساعة من التعرّض¹⁰.

يَمْتَرّ الأشخاص المُعرّضون مقادير صغيرة فقط، ويُقدّر العمر النصفي $t_{1/2}$ البلازمي لها بحوالي 5 ثواني.

يصعب استقصاء تأثيرات CS "في الاستخدام الميداني"، لكن استقصي بعضها، ولا يوجد في الوقت الحاضر أي بيّنة على معاناة حتى أكثر المشاغبين الدائمين من أي أثر دائم. يبدو الخطر من العجز أو العلة sick قليلاً، ولكن ببساطة، يُحَبَّذُ التّعقّل في افتراض إمكانية أن يعانسي الربويون asthmatics أو المصابون بالتهاب القصبات bronchitics من السّوَرَة exacerbation الناجمة عن التراكيز المرتفعة على الرغم

¹¹ Home Office Report (1971) of the enquiry into the medical and toxicological of .CS, pt II. HMSO, London: Cmnd 4775.

الأدوية المستخدمة في التعذيب والاستجواب وتنفيذ

الحكم القضائي

DRUGS USED FOR TORTURE INTERROGATION AND JUDICIAL EXECUTION

من المؤسف استخدام الأدوية حتى الآن من أجل التعذيب، وكثيراً ما يُنكر استخدامها "للاستجواب" أو "المعالجة بالتبغيز aversion therapy". ولا تُدهشنا صعوبة الحصول على هذه الحقائق، وفوق ذلك، يبدو أن السوكساميثونيوم suxamthonium، ومُحدثات الهلوسة hallucinogens، والنيوبنتون، ومضادات الذهان neuroleptics، والأمفيتامينات amphetamins، والأبومورفين apomorphine والسيكلوفوسفاميد cyclophosphamide قد استعملت للإيلام والتخويف، والتخليط confuse وإضعاف الضحية كأداة بارعة يمكن استنطاقها. عندما يصبح تعريف النشاط الإجرامي شاذاً perversed في أن يتضمن فعاليات الدفاع عن الحرية الإنسانية فإن استعمال الأدوية يُقدّم تحريضاً على السلوك اللا إنساني. إن من يقوم بهذا الاستخدام، وأياً كان من الأطباء أو غيرهم من الذين ينخرطون في هذا الاستخدام، أو الذين يسمحون لأنفسهم على نحو مضلل بالاعتقاد بإمكانية رصد نشاط الآخرين في خضم الاهتمام بالضحايا، يجب أن تطارده العدالة بالتأكيد.

قد يوجد جدال في إمكانية تبرير استخدام الأدوية لحماية المجتمع بوساطة اكتشاف الجرائم الخطيرة مثل القتل العمد. لا يوجد شيء يدعى "دواء الحقيقة". بمعنى ضمان حقيقة ما يقوله الشخص. يجب وضع عدم التأكد دائماً في حقيقة البيئة المستحصلة بالاستعانة بالأدوية، ومثال ذلك، النيوبنتون، الذي لا يمكن التيقن به مستقلاً. ولكن الأشخاص المتهمين المُقتنع ببراءتهم، كثيراً ما يتطوعون في الخضوع لمثل هذه الاختبارات.

وتبقى المشكلة في تبصّر الحقيقة من البهتان.

تستخدم الأدوية في بعض الدول للتنفيذ القضائي لحالات الإعدام، ومثال ذلك توليفات الثيوبنتون، والبولتاسيوم، والكورار curare، التي تعطى في الوريد.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Dawson A H, Whyte I M 1999 Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48: 278-283
- Ernst A, Zibrak J D 1998 Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine* 339: 1603-1608
- Evison D, Hinsley D, Rice P 2002 Chemical weapons. *British Medical Journal* 324: 332-335
- Flanagan R J et al 1990 Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet* 335: 454-458
- Fraunfelder F T 2000 Is CS gas dangerous? *British Medical Journal* 320: 458-459
- Hawton K et al 1999 Effects of a drug overdose in a television drama on presentation to hospital for self poisoning: time series and questionnaire study. *British Medical Journal* 318: 972-977
- Henry J A 1992 Ecstasy and the dance of death. *British Medical Journal* 305: 5-6
- Jones A L, Volans G 1999 Management of self poisoning. *British Medical Journal* 319: 1414-1417
- Khan A S, Morse S, Lillibridge S 2000 Public-health preparedness for biological terrorism in the USA. *Lancet* 356: 1179-1182
- Reisman R E 1994 Insect stings. *New England Journal of Medicine* 331: 523-527
- Shannon M 2000 Ingestion of toxic substances by children. *New England Journal of Medicine* 342: 186-191
- Tibbles P M, Edelsberg J S 1996 Hyperbaric-oxygen therapy. *New England Journal of Medicine* 334: 1642-1648
- Yih J-P 1995 CS gas injury to the eye. *British Medical Journal* 311: 276

Nonmedical use of drugs

الاستعمال غير الطبي للأدوية

Social aspects المظاهر الاجتماعية

تسوغ الأهمية الاجتماعية القصوى لهذا الموضوع مناقشته هنا.

علماً بأن جميع الأدوية الطبيعية من مسكنات ومخدرات ومُسمِّقات، وعقاقير الهلوسة والمواد التي تبعث على الإثارة قد اكتشفت منذ آلاف السنين وقبل فجر الحضارة... ودرج الإنسان على تسميم نفسه بها منذ العصر الحجري. يوضح وجود نبات الخشخاش في زبل مطابخ سكان البحيرة السويسرية أسلوب اكتشاف الإنسان في التاريخ الغابر التقنيات اللازمة لإنعاش نفسه باستخدام العقاقير. فلقد كان هنالك مدمنون قبل ظهور المزارعون¹.

سيتم في هذا الفصل تسليط الضوء على البواعث التي تحمل شخصاً سوي العقل على التوجه للمخدرات لأجل الراحة والتغلب على مشكلات الذات غير المحتملة، وكذلك التطرق لبعض مظاهر الاعتماد على الدواء.

إن الحد الفاصل بين الاستعمال المشروع والاستعمال الخاطئ للدواء غير واضح، ليس فقط بسبب نوعية الدواء ولكن بمقدار كميته ومدى قبول تأثيره في المجتمع سلباً أو إيجاباً. يبدو أن الأشخاص الطبيعيين يستطيعون تناول الكحول في المناسبات دون وقوع أضرار عليهم، ولكن في حالة وجود الشخصية المعينة أو الظروف المحيطة غير الملائمة قد يندفع الكثيرون إلى استخدام الكحول للتسرية عن حالهم مما يؤدي بهم إلى الركون على الكحول نفسياً وبدنياً. ول سوء الحظ فإن

الملخص

يمثل الاستعمال غير الطبي للأدوية مشكلة اجتماعية ذات مظاهر فارماكولوجية هامة

- المظاهر الاجتماعية.
- حوافز الفرد.
- نزاع صفة التجريم والمشروعية.
- الاعتماد.
- الأدوية والرياضة.

التبغ

- الاعتماد.
- فارماكولوجيا النيكوتين.
- آثار التدخين المزمن.
- البدء بالتدخين والاقلاع عنه.
- التدخين السلبي.

الكحول الإيثيلي (الإيثانول)

- الفارماكولوجيا.
- قيادة السيارة والكحول.
- الاستهلاك المزمن.
- السحب.
- الحمل.
- الردع الفارماكولوجي.

المسكنات النفسية Psychodysleptics

- الخبرة مع المسكنات النفسية.
- المواد الفردية ولاسيما الحشيش.

المنبهات stimulants

- الكوكايين.
- الأمفيتامينات.
- الميثيل كزانثينات (الكافيين، القات)، الجينسينغ.

¹ Huxley A1957 Annals of the York Academy of Sciences 67: 677

استعمال الدواء ليس مشكلة دوائية فقط في المقام الأول، إنما هو مشكلة اجتماعية ذات مظاهر دوائية مهمة.

والمسألة الأخرى هل بالإمكان وضع حد للاستعمال العلاجي والاستعمال غير العلاجي لعقار يستعمل أساساً للعلاج؟ يتساءل بعضهم إن كان وضع الحد ممكناً فهل هنالك ضرورة لوضعه؟ وقد سُلِّط الضوء على هذا الموضوع باستعمال مضادات الاكتئاب (من فصيلة SSRI) مثل دواء فلوكتستين (Prozac) الذي لا يعالج الاكتئاب، بل يرفع الروح المعنوية يجعل الشخص يشعر بتحسن فوق حالته الحقيقية (راجع "الاستعمال غير الطبي للدواء" أدناه).

بعض المصطلحات المستخدمة

SOME TERMS USED

القابلية للمعاقرة Abuse potential تتعلق قابلية سوء الاستعمال بمقدرة الدواء على إحداث تفريغ سريع وقد تكون هذه المقدرة إحدى خصائص الدواء نفسه. (الأمفيتامين والهيريون" يحدثان مفعولاً سريعاً في حين أن مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات لا تحدث مثل ذلك المفعول السريع). وترتبط هذه المقدرة بطريقة الإعطاء، وذلك على الترتيب التنازلي الاستنشاق، ثم الحقن الوريدي، العضلي، الحقن تحت الجلد، ثم عن طريق الفم.

معاقرة المخدرات² Drug Abuse يعني الإفراط "بالمقاييس الاجتماعية" في الاستعمال غير الطبي أو الاجتماعي للدواء.

الاستعمال غير الطبي للدواء Nonmedical Drug use، إن كل استعمال للدواء غير مقبول طبياً، يمكن أن يكون المصطلح المفضل للمعاقرة "abuse" أما الاستعمال غير الطبي فيعني الاستعمال المستمر أو العرضي للدواء من قبل الأفراد بإرادتهم الحرة أو تحت الشعور بالإكراه لتحقيق

² تبنّت منظمة الصحة العالمية تعريف اتفاقية الأمم المتحدة حول الأدوية النفسية التأثير psychotropic (1971). التي تعني معاقرة الدواء واستعمال المواد النفسية التأثير بطريقة "ترسّخ مشكلة صحية واجتماعية عامة". تفسّر منظمة الصحة العالمية سوء الاستعمال بأنه استعمال المواد النفسانية التأثير بطريقة تحدث مشكلة صحية عامة أو مشكلة اجتماعية.

عافيتهم أو ما يعتقدون بأنه عافيتهم.

عادة ما تقسم الأدوية المستعملة للأغراض غير الطبية إلى مجموعتين ثقيلة وخفيفة:

الثقيلة Hard. هي الأدوية التي لها القابلية لتحطيم الشخص كعضو فاعل في المجتمع، بإحداث الاعتماد النفسي. وفي حالة مثبطات الجهاز العصبي المركزي بإحداث الاعتماد البدني أيضاً. وتتضمن هذه المجموعة الهيروين والكوكايين.

الخفيفة Soft. هي الأدوية التي لا تحدث الاعتماد عادة، ولكن يحدث الاعتماد النفسي أحياناً ويندر حدوث الاعتماد البدني وإن وجد فهو ضعيف إلا في حالات الجرعات الكبيرة من المثبطات مثل الكحول. تتضمن هذه المجموعة المسكنات والمهدئات والأمفيتامينات والحشيش وعقارات الهلوسة والكحول والتبغ والكافيين.

يفشل هذا التصنيف في التعرف على الاختلافات الفردية في استعمال الدواء. فقد يتناول الفرد مثلاً جرعات كبيرة من الكحول تؤدي لإعاقة خطيرة وتحدث اعتماداً بديناً خطيراً يؤدي للاختلاج convulsion في حالة الإقلاع المفاجئ لهذا الشخص. لذا يعدّ الكحول دواءً ثقيلاً hard. ولكن ثمة أعداد كبيرة من الناس يعتمدون عليه اعتماداً نفسياً معتدلاً ويحافظون على وضعهم الطبيعي في المنزل أو المجتمع.

الاستعمال الثقيل Hard Use للدواء هو الاستعمال الذي يحتل فيه الدواء موقفاً مركزياً في حياة الإنسان. أما الاستعمال الخفيف فهو الاستعمال العرضي. تساعد هذه المصطلحات في تمييز الحال. إذ إن ما يصنّف ليس الدواء ولكن أثر الدواء على الفرد أو الطريقة التي يتناول بها الدواء.

الاعتماد على الدواء Drug dependence (راجع أدناه).

الإدمان Addiction. استخدم مصطلح "الإدمان" أو "المدمن" في هذا الكتاب لأنه مصطلح ملائم، وهو يشير لأخطر أنواع الاعتماد على الدواء. وتسيطر على حياة الإنسان اليومية رغبة جامحة تجبره على تعاطي الدواء. وتحدث هذه الحالات مشكلات كبيرة. ولكن استخدام مصطلح

ولا شك بأن الناس الذين لديهم تركيبة ذهنية متشابهة ويمارسون نشاطات غالباً ما تكون غير قانونية يتجمعون في تشكيلات محكمة النسيج بغرض الدعم المتبادل والشعور بالانتماء لمجتمع خاص، وهذا قلماً يعدُّ "ثقافة culture" وعندما تقبل المجموعة التي تستعمل الأدوية على أنها شريحة ذات ثقافة معينة فإن من المشكوك فيه أن تكون الأدوية مرتكراً لأفكارهم، وتسوغ استعمال الأدوية في توجهاتهم. ولكن الادعاءات بأن تجربة الدواء ذات قيمة للفرد والمجاعة لابد من التحقق عنها بمقياس الفائدة لهما جميعاً، ويعتد بحكم الفرد المعنوي وحده ولكن لابد من موافقة الآخرين. أمّا نتائج استعمال الدواء بطريقة مشروعة أو غير مشروعة فلا تشجع على السعي لعمل تجريبي واسع في هذا المجال.

هنالك ادعاءات بأن الأدوية توفر تجربة غيبية ويمكن تعريفها على أنها مجموعة مشاعر بالتوحد (مع الطبيعة أو الله سبحانه وتعالى) وبأنها تجربة تفوق الوصف (تجربة ليس في مقدور الشخص التعبير عنها، المرح، السلام، القدسية) والمعرفة (نظرية ثاقبة لحقائق الحياة والقيم والاشراقات) والتسامي (في الفضاء والزمن).

وعندما ما تحدث هذه الحالات يبقى السؤال، هل نخبرنا هذه الحالات عن الحقيقة خارج الشخص أم فقط عن خيال الشخص الذي خاض التجربة. لا تعدُّ التجربة الغيبية أثراً للديناميكيا الدوائية المرتبطة بمقدار الجرعة لأي عقار ولكن يعتمد حدوثها على مجموعة عوامل مثل: شخصية الفرد ومزاجه وبيئته المحيطة وهيئته لذلك الأثر، وإن العقار يساعد ولا ينشئ التجربة وقد يساعد العقار في إحداث التجربة السارة وغير السارة. وليس غريباً أن تحدث التجربة الغيبية عن طريق عدد مقدر من الأدوية التي تغيّب الوعي، ومثال هذه الشطحات أو التهويمات كما يلي:

"شعرت في البداية كأنني في حالة خلو ذهن كامل مع رؤية أكيدة بما يحدث في الغرفة حولي، ولكنني كنت في حالة فقدان حاسة اللمس، فكرت أنني قريب من الموت عندما أصبحت روحي فجأة مدركة لله الذي يتعامل معي ويتولاني، ويتحدث إلى بصورة خاصة وكحقيقة ماثلة. لا أستطيع التعبير عن الابتهاج الغامر "الشطح أو التهويم" الذي

الاعتماد على الدواء أفضل ويحسم الجدل إذ إن بعض الأدوية تسبب الإدمان ويؤدي بعضها الآخر لمجرد تشكل العادة Habit forming. إن الاستعمال غير الطبي للدواء له شكلان رئيسان:

- الاستعمال الدائم عند وجود اعتماد حقيقي على الدواء ومثال ذلك: الأفيونيات Opioids والكحول، ومشتقات البنزوديازيبين.
- الاستعمال المتقطع أو المرضي بغرض الانتعاش ومثال ذلك عقار الشطح أو الوجد "ecstasy" وعقار الهلوسة LSD، والكوكايين والحشيش، والمذيبات، أو بغرض تفريغ الشدة، مثلاً، الكحول.

قد يمارس هذان النوعان من الاستعمال من قبل الشخص نفسه، وتستعمل بعض الأدوية بالطريقتين مثل الكحول، وعقار الشطح أو الوجد Ecstasy، وعقار الهلوسة LSD والحشيش.

تتمثل الدوافع للاستخدام غير الطبي أو بدون وصفة طبية للدواء فيما يلي:

- تفريغ القلق والضغط النفسي والمشكلات النفسية الخاصة. والهروب من الحقائق القاسية ولتسهيل العلاقات الاجتماعية.
- البحث عن معرفة الذات ومعنى الحياة بما في ذلك الدين وتقديس التجربة، وكذلك تقدير الجمال والإبداعات الفنية، والجنس والعلاقات المخلصة وغير الزائفة للحصول على معنى الانتماء.
- التمرد أو الشعور باليأس من القيم الاجتماعية التقليدية والبيئة المحيطة. والخوف من فقدان شيء ما والتوافق مع الوسط الاجتماعي "ولاسيما وسط الشباب".
- الهزل أو اللهو والاستمتاع، والإثارة والفضول "ولاسيما وسط الشباب".

حوافز الفرد Rewards for the individual

لا يرجح أن يكون للكيمياويات دور مركزي في الثقافة الابتنائية constructive، ولا يوجد ما يدعم ذلك بطريقة مقنعة أن يكون للكيمياويات أدواراً مركزية في الثقافة المخربة،

شعرت به³.

الهيروين والكوكايين والأمفيتامين بما في ذلك عقار الشطح "Ecstasy". يميل الذين يبقون أحياء إلى تقليل التناول أو الإقلاع عن الاستعمال الكثير عندما يصلون إلى منتصف العمر.

- تحت 16 عاماً: المشتقات الطيارة مثل: مذيبيات الغراء، البخاخات الضبابية والدهانات المبخرة "بالحرارة"، المذيبيات، استنشاق الغراء.
- متفرقات: أي دواء أو توليفة من الأدوية التي تسبب تبدل الوعي، أو أي مجموعة أدوية مشهورة في غيب الوعي قد يكون لها رواج محلي مهما كان عارضاً مثل الأدوية المستخدمة لعلاج الشلل الرعاشي وضباب (Aerosols) الربو "asthma".

نزع صفة التجريم والمشروعية

Decriminalisation and legalisation

يجري القرار بقبول أي دواء في الممارسة الطبية بعد تقييم مأمونيته safety في ضوء نجاعته efficacy. يجب أن تطبق هذه القاعدة نفسها على الأدوية للاستعمال غير الطبي أو الاجتماعي. ولكن يصعب تطبيق المعايير العلمية المعتادة للنجاحة على هذه الحالات. ولقد أشرنا إلى الأسباب التي تدفع الناس لاستعمال الأدوية لأغراض غير طبية آنفاً، ولكن كل تلك الأسباب ليس لها وزن إذا اتضح أن لها مخاطر وخيمة على الأفراد⁴ أو المجتمع بسبب الاستخدام العارض أو المتصل، ويمكن بشيء من الحصافة والتدبير العادي تحديد تلك المخاطر بعناية قبل اتخاذ أي قرار بشأن التشريعات التي يجب سنها.

مما لا شك فيه أن ثمة أناس كثيرون يرون صواباً أو خطأ أن استعمال الحشيش بصورة فردية بل استعمال الأدوية الأخطر يعدُّ شأنًا خاصاً وعلى القانون أن يمنحهم هذه الحرية. أما تلاشي الطلب على هذه الأدوية بالتعليم أو بالتهديد فيكاد يكون معدوماً. يؤدي تطبيق القوانين الصارمة التي لا تجد قبولاً عند الجمهور لجرائم العنف والفساد وسط الشرطة

⁴ لا يُنَمَّل الخطر على الفرد شأنًا شخصياً فحسب عندما يكون له نتائج على المجتمع أيضاً.

حدثت هذه التجربة في القرن التاسع عشر عن طريق استعمال مادة الكلوروفورم الذي كان يستعمل كمخدر عام، ولكنه نُزِكَ لأنه مبط للقلب وله سمية على الكبد.

ليس هنالك أي برهان على أن الأدوية يمكن أن تحدث تجربة تتعدى اختبار النتائج بمعنى أن الأدوية تكون لها فائدة للفرد والمجتمع. بصراحة ثمة اختطار في كون التجربة غاية في حد ذاتها أكثر من كونها وسيلة للتطور والنمو.

الخلاصة CONCLUSION

يمكن تلخيص أغراض الاستعمال غير الطبي للأدوية النفسية التأثير كما يلي:

- للاسترخاء والترفيه وإزالة الضغوط النفسية والقلق والاكتئاب. وربما يكون الاستخدام المعتدل لبعض الأدوية غير المسكرة مقبولاً في بعض المجتمعات.
- للتجربة الروحية القيمة: ولكن هذا التبرير مشكوك فيه بصورة كبيرة.
- كأساس ثقافي بمعنى أن تكون أو يجب أن تكون تجربة تناول الدواء محورية في تشكيل حياة الفرد أو المجتمع، ولكن هذا الادعاء يفتقد المصداقية.
- للحصول على انتعاش قوي وهذا خطر جداً.

الطرز العام للاستعمال

GENERAL PATTERN OF USE

ليست التقسيمات ثابتة ولكنها تتغير حسب الموضة Fashion.

- كل الأعمار: الكحول والتبغ والاعتماد المعتدل على المنومات والمهدئات والاستعمال العارض لعقار الهلوسة L.S.D والحشيش.
- الأعمار من 16 - 35 عاماً: الأدوية الثقيلة Hard ولاسيما

³ مُقْتَسَب عن James W(1902) Varieties of religious experience Longmans, Harlow، والكثير من الطبقات اللاحقة لهذه المصادر الكلاسيكية. راجع كذلك Leary T(1970). The politics of ecstasy. Mac Gibbon and Kee, London. Other edition, USA.

الاعتماد النفسي

PSYCHOLOGICAL DEPENDENCE

يحدث هذا مع كل دواء يبذل الوعي مهما كان غريباً مثل: المسكارين (الفصل 21) وبعض الأدوية التي تؤثر على الوعي بجرعات مثل: المسكنات غير المخدرة، والمسهلات ومدرات البول؛ تحدث هذه الأخيرة مشكلات إمرضية نفسية أكثر من كونها مشكلات فارماكولوجية نفسية.

قد يحدث الاعتماد النفسي من قرص أو حقنة واحدة بغض النظر عن محتواها أو نوعية الدواء. لا يتطلب الاعتماد النفسي الخفيف أن يكون الدواء ذا تأثيرات نفسية مهمة، ولكن اعتقادات الشخص بما يحدثه الدواء هي الأهم. إذ إن الاعتماد على المسهلات ومدرات البول يحدث عند الأشخاص الذين يتألمون هاجس الخوف من السمّة. نحن جميعاً معتمدون على الطعام ولكن بعضنا يكتسب تدريجياً اعتماداً عاطفياً ويأكل بشراهة أو العكس. والنشاط الجنسي يخلطه الفريدة من الشد والاسترخاء قد يصبح لبعض الناس حالة قسرية أو إدماناً.

الاعتماد البدني والتحمل

PHYSICAL DEPENDENCE AND TOLERANCE

يشير الاعتماد البدني والتحمل إلى أن تبدلات تكيفية قد حدثت في أنسجة الجسم بحيث تصبح هذه التبدلات في حال السحب المفاجئ للدواء دون مقاومة، مما ينتج عنه رد فعل ونشاط زائد. أما الاكتشاف بأن الجهاز العصبي المركزي يستخدم مواداً مشابهة للمورفين (أندومورفين endomorphine، دينورفين dynorphins) كنواقل عصبية بين الخلايا العصبية فقد أعطى توضيحاً أن إعطاء أفيونيات خارجية قد يؤدي إلى تثبيط إنتاج الأندومورفينات عن طريق آلية الارتجاع Feed back. وعندما يسحب إعطاء الأفيونيات الخارجية فجأة يؤدي ذلك إلى نقص مباشر في الأفيونيات الداخلية وهذا يسبب متلازمة السحب.

قد ينتج التحمل tolerance من استجابة تعويضية كيميائية حيوية من خلايا الجسم لتعرضها المستمر للأفيونيات. وباختصار فإن الاعتماد البدني والتحمل قد يتبعان عملية

ويؤدي إلى العزل والإبعاد للأشخاص المعقولين الذين ربما يكون لهم أثر هام في تماسك المجتمع.

على الرغم من أن القوانين المكتوبة غالباً ما تكون غير مرنة، وتجمع ما كان من الأفضل أن يفرق. فإن التمييز القضائي غير الرسمي في ظل القانون الحالي قد يسمح بمزيد من التجريب بخلاف ما يسمح به الجدل القانوني الحالي. من المعروف أن التوجه غير المنظم والذي قد يكون مناسباً في الوقت الحاضر لا يفي بمطالب الرأي المتهور بالترخيص أو المنع.

ثمّة اقتراح للحشيش وربما للهيريون بحيث لا تكون هنالك عقوبة على امتلاك كميات صغيرة للاستعمال الشخصي "نزع صفة التحريم مقابل المشروعية" وتبقى العقوبات الجنائية على المروجين، ويطبّق هذا التوجه بطريقة متزايدة وغير رسمية.

لا أحد يعلم ماذا يحدث لو أن إنتاج الأدوية الرئيسية وتوزيعها واستخدامها مثل (الهيريون، والحشيش والكوكايين) قد رُخصت مثل الكحول والتبغ، (مع ضوابط ضعيفة في البيع). ثمّة أشخاص صدموا بشروط التجارة غير القانونية، يعتقدون أن المشروعية قد تحسن الوضع. وما زال الجدل مستمراً حول أنواع الشروع على الفرد والمجتمع التي يمكن تحملها وكيف يمكن موازنتها مع بعضها.

الاعتماد Dependence

الاعتماد على الدواء Drug Dependence هو حالة تنشأ من تكرار تعاطي الدواء أو تعاطية باستمرار مما ينتج عنه ضرر للفرد وأحياناً للمجتمع. ويشعر الشخص برغبة واحتياج أو اضطراب للاستمرار في تناول الدواء، ويشعر بالسقم إذا حرم منه فجأة (متلازمة الامتناع أو السحب Abstinence or Withdrawal Syndrome).

- يمكن وصف الاعتماد على الدواء كما يلي:
- الاعتماد النفسي: الذي يظهر أولاً؛ ثمّة ضيق عاطفي عند سحب الدواء.
- الاعتماد البدني: ويصاحب الاعتماد النفسي في بعض الحالات؛ ثمّة اعتلال بدني عند سحب الدواء.
- التحمل: لا بد من زيادة الجرعة للحصول على الأثر نفسه.

- تحمّل متصالب مع الكحول، والكلورال، والميروبامات، والغلوتيتيميد.

نمط الأمفيتامين Amphetamine

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني خفيف: يظهر الاضطراب النفسي "الذهان" أثناء الاستعمال.
- يحدث التحمّل Tolerance.

نمط الحشيش Cannabis type

- الاعتماد النفسي موجود.
- الاعتماد البدني مشكوك فيه "لا توجد الصفات المميزة لتلازمة الامتناع.
- يحدث التحمّل Tolerance.

نمط الكوكايين Cocaine type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني وخيم.
- التحمّل خفيف (إلى حد معين من التأثيرات).

نمط الكحول Alcohol type

- اعتماد نفسي وخيم.
- يظهر الاعتماد البدني مع الاستعمال الثقيل hard والمطول.
- اعتماد تصالب مع المسكنات "المركبات الأخرى"

نمط التبغ Tobacco type

- الاعتماد النفسي موجود.
- الاعتماد البدني موجود.
- التحمّل خفيف.

نمط الأمزجة Drug Mixtures: أمزجة باربيتورات -

- أمفيتامين تحمّل بتدلات وصفية للمزاج لا تحدث مع أي دواء بمفرده.
- الاعتماد النفسي قوي.
- يحدث الاعتماد البدني.
- يحدث التحمّل.

استتباب تكيفي مع احتلال كبير ومستمر لمستقبلات الأفيون، وقد يحدث تغيرات شبيهة مع انتقال غابا GABA التي تكتنف البنزوديازيبين.

ينتج التحمّل تبدلات استقلالية أيضاً (عن تحريض الإنزيمات) أو التكيف في وظائف الأعضاء أو السلوكيات لآثار الدواء مثل الأفيونيات. أما الاعتماد البدني فيتنامى ويتطور كثيراً مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي، وقد يكون ثانوياً أو غير موجود مع الأدوية المنبهة.

وعادة ما نجد اعتماداً مشتركاً بين أدوية لها مجموعات كيميائية متشابهة، وفي بعض الأحيان غير متشابهة مثل الكحول والبنزوديازيبينات.

ثمة خطورة في التجريب الشخصي كما أشار مدمن أمريكي إلى ذلك "يعتقد الجميع أن يأخذوا جرعة واحدة فقط للبهجة ولكن الجرعة الأولى تضعلك في المصيدة أو الشراك"5. للأسف لا يستطيع الأشخاص أن يقرروا بأنفسهم أن اعتمادهم على الدواء سيكون معتدلاً.

أنماط الاعتماد على المخدرات

TYPES OF DRUGS DEPENDENCE

توصي منظمة الصحة العالمية بتصنيف الاعتماد على المخدرات بحسب النمط عند المناقشة المستفيضة.

نمط المورفين Morphine Type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني وخيم ويظهر بسرعة.
- تحمّل متصالب مع الأدوية ذات القرابة.
- يحرّض دواء النالوكسون مُتلازمة الامتناع.
- يحدث عقار نالوكسون متلازمة الامتناع.

نمط الباربيتورات Barbiturate type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني وخيم جداً ويظهر بالتدريج بجرعات عالية.
- التحمّل أقل ظهوراً من نمط المورفين.

⁵ Maurer D W, Vogel V H 1962 Narcotics and narcotic addiction. Thomas, Springfield

أمزجة هيروين كوكايين: صفات مشابهة.

طريق إعطاء الدواء والتأثير

ROUTE OF ADMINISTRATION AND EFFECT

عند إعطاء الدواء بالحقن الوريدي أو الاستنشاق فإن تركيز الدواء في الدم يكون أعلى من تركيز الدواء في حالة تناوله بالفم، وهذا يفسر البهجة السريعة أو الطرب التي يذكرها المستخدمون للدواء والتي يطلبها الكثيرون والتي يشبهونها باللذة الجنسية أو أكثر. وأما نهاية المطاف فهي الموت. وعندما يسمع بعض المدمنين أن شخصاً مات بسبب جرعة زائدة يبحثون عن المروج، لأنه من الواضح في تقديرهم أنه يبيع "سلعة جيدة".⁶ ويتعرض المدمنون الذين يعتمدون على مصادر غير شرعية بالتأكيد لمُدَّهم بأدوية مخففة أو لا مفعول لها وبأسعار كبيرة. إن المدمنون الأمريكيين الذين زاروا المملكة المتحدة وكانوا يعتقدون أنهم معتادون على جرعات عالية من الهيروين، تعرضوا للتسمم عندما أعطوا "ربما لأول مرة" الهيروين النقي في عيادة رسمية في المملكة المتحدة لمعالجة الاعتماد على الهيروين.

إمداد الأدوية للمدمنين

SUPPLY OF DRUGS TO ADDICTS

يسمح في المملكة المتحدة بإمداد الأدوية المدرجة في القائمة الرسمية بمجموعة من الأفيونيات والكوكايين بغرض رعاية المدمنين في نطاق قانون محدد وصارم. يبلغ الطبيب المعالج وزارة الداخلية، ويحتاج الطبيب في حالة بعض الأفيونيات والكوكايين إلى رخصة خاصة. يؤمل من هذا الإجراء أن يحد من توسع السوق غير المشروعة وما يصاحبها من جريمة ومخاطر على الصحة من استخدام إبر وحقن ملوثة. أما الهدف فهو الإبقاء على الشباب "عادة ما يصعب فطام المدمنين" في صحة معقولة لحين تغلبهم على الاعتماد على الدواء (في فترة حوالي 10 سنوات).

وليس هنالك في الوقت الحاضر - عند وصف أدوية محقونة - أي طريقة لمعرفة مصداقية المدمن حول حاجته

الدقيقة من الهيروين أو أي عقار، وتُحدد الجرعة من قبل الطبيب، فإذا ما وُصف الدواء حسب إفادات المدمن فسينجم عن ذلك حصول المدمن على أكثر من احتياجه وبيع الزيادة، مما يسبب أحياناً دخول مستخدمين جدد ولقد ابتكر إعطاء دواء الميثادون methadone بالفم أو الأفيونيات الأخرى للمحافظة على المدمنين، من أجل التغلب على هذه المشكلة.

معالجة الاعتماد TREATMENT OF DEPENDENCE

سحب الدواء Withdrawal of the drug. على الرغم من أهميته الواضحة إلا أنه سيكون الخطوة الأولى في رحلة طويلة وغالباً ما تكون محبطة، تنتهي بإعادة تأهيل نفسي واجتماعي في "مجتمعات علاجية". قد يعطى مدمن الهيروين الميثادون كجزء من برنامج تدريجي لسحب العقار "الهيروين"، لأن هذا العقار له مفعول طويل الأجل، والذي يمنع وصول الأفيونيات لمستقبلات الأفيون، وإذا حدث أن تناول المدمن "في حالة الضعف" الهيروين فإن هذه البهجة والطرب يحجان. وأما الظواهر البدنية الحادة التي تصاحب الإقلاع عن تناول كميات كبيرة من الكحول فيمكن تخفيفها باستخدام دواء الكلورديازيبوكسيد في جرعات متناقصة لمدة 4 - 6 أيام. ويمكن معالجة النشاط الزائد المتجانس والمستقل باستعمال محصر مستقبلات الأدرينالين من نوع بيتا (الكلونيدين) (راجع السحب المفاجئ للأدوية).

المداومة (الصيانة) والتكس Maintenance and relapse

يعالج المدمنون الذين يصابون بانتكاسة ولكنهم يعيشون حياة طبيعية في بعض الأحيان بتوفير أدويتهم تحت الإشراف الطبي. ولا يمانع القانون في المملكة المتحدة من ذلك (راجع أعلاه)، وهذا المساق الذي يشير لفقدان الأمل من الشفاء يجب ألا يلجأ إليه إلا في حالة التأكد أن الشفاء مستحيل. ويمكن وصف دواء أقل خطورة بطريق أقل خطورة كبديل، مثل دواء الميثادون بالفم بدلاً من الهيروين بالوريدي. لا يتخلى المدمنون عن الحقن الوريدي إلا على مضض لأنه أعطاهم أو مازال يعطيهم البهجة السريعة، ولذلك فهو المفضل.

⁶ Bourne P1976 Acute drug abuse emergencies. Academic Press, New york.

التصعيد Escalation

تبدأ أعداد متفاوتة من الناس بالحشيش ويتجهون عملياً باهروين. إن هذا الميل المتري من الاستعمال الخفيف soft العرّضي إلى الاستعمال الثقيل hard المتواتر للأدوية، عندما يحدث، فإنه يعود إلى عوامل نفسية أكثر منه إلى تأثيرات الدواء رغم إسهام الإيجابية المتزايدة الناجمة من استعمال الحشيش.

تخفيف التصعيد De-escalation يحدث هذا أيضاً عندما يتحرر المستخدمون من أوهام الأدوية وقد يستغرق ذلك فترة 10 سنوات.

مُصنّم الأدوية "Designer Drugs"

يعني هذا الاختيار المؤسف لهذا المصطلح أدوية ناجمة عن تحويل جزئي في بعض المواد الكيميائية، ويقوم به كيميائيون مهرة ذوو ميول إجرامية، بغرض الربح. نتج عن تحويل دواء الفنتانيل Fentanyl مركبات لها فاعلية غير عادية.

قام مدمن عمره 23 عاماً في محاولة لإنتاج بيثيدين pethidine خاص به في عام 1976م وذلك بتخليق مختصر، وقام بحقن نفسه بمركبين، تم التعرف عليهما لاحقاً، وبمساعده وجد أنهما متقاربان، وأحدهما عقار MPTP (مثيل فينيل تراهيدروبيريدين)^{8,9}. وأصيب ذلك الشخص بعد ثلاثة أيام من تعاطي الدواء بالشلل الرعاشي (متلازمة باركنسون) واستجاب للمعالجة بالليفودوبا Levodopa. تلفت مادة MPTP انتقائياً الخلايا الحاملة للميلانين melanin في المادة السوداء substantia nigra. وحدثت حالات مماثلة من استعمال ما يتوهم أنه هيروين. تستخدم مادة MPTP منذ ذلك الوقت في البحث التجريبي لمرض الشلل الرعاشي parkinsonism، ويمكن تخيل ما يحمله المستقبل للأفراد والمجتمع في هذا المجال فقط.

معاقرة المادة الطيارة Volatile substance abuse

يستنشق طالبوا إشباع النفس أيضاً أي مادة طيارة قد تؤثر على الجهاز العصبي المركزي. تتضمن هذه المواد، المواد

الألم الوحيم عند مدمن الأفيونيات Severe pain in an opioid addict يكون مشكلة خاصة. إذ إن الأفيونيات ذات النجاعة العالية قد تكون غير فعالة (التحمل)، أو قد تكون النتيجة جرعة مفرطة؛ الأفيونيات ذات النجاعة الخفيفة ليست غير فعالة فحسب وإنما قد تؤدي لظهور أعراض السحب ولاسيما إذا كان لها أثر مُناهض، مثل البنزازوسين. وهذا يترك خياراً وحيداً هو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAID مثل الإندوميثاسين والنيفوبام nefopam (الأخير ليس من مجموعة الأفيونيات أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAID).

معدل الوفيات Mortality

يكون معدل الوفيات عالياً في أوساط صغار السن الذي يستعملون بصورة غير مشروعة وعن طريق الحقن الوريدي (الهيروين ومشتقات البنزوديازيبين والأمفيتامين). تحصل الوفاة إما بتناول جرعة مفرطة أو عن طريق التهاب الكبد، أو الإيدز، أو عن طريق إنتان الدم، أو الغرغرينة أو التهاب شغاف القلب، أو الكزاز أو انسداد الرئة الذي ينتج عن استعمال مواد ملوثة تستخدم دون احتياطات تمنع التلوث (وتخفف برامج توفير المعدات النظيفة هذه المشكلة). يحمل مهرو الهيروين أو الكوكايين الدواء في رُزم (أكياس بلاستيكية) يتم بلعها أو إدخالها في المستقيم، وليس غريباً أن تكون نتائج تسرب محتويات الرُزم داخل الأمعاء قاتلة⁷.

⁷ أصيب رجل عمره 49 عاماً بالمرض بعد رحلة طيران دولية. أظهرت الصورة الشعاعية للبطن عدداً ضخماً من المضمومات (الرُزم) package الكروية في سبيله المعدي المعوي، وقد اثنى بحشو packing الجسم بالمُهريات. ولما كان لم يتعوط فقد أُعطي البارافين السائل. فنشأ لديه رجفان بطيني ومات. أظهر الفحص بعد الموت أنه كان قد ابتلع أكثر من 150 رزمة صغيرة من اللاتكس latex packets، تحتوي كل منها 5 غرامات من الكوكايين، مما يجعل الإجمالي 1 كيلو غرام تقريباً (الجرعة القموية القاتلة 3 - 1 غرام). ربما يكون البارافين السائل قد ساهم في هذا الموت إذ يُذيب الزيت المعدني اللاتكس. ينبغي استخدام السوربيتول أو اللاكتوز lactulose مع الفحم المُنشط (المُفعل) activated charcoal لإزالة الرزم packages، أو الجراحة عند وجود علامات التسمم. (Visser L et al., 1998 DO not give liquid paraffin to packers. Lancet 352: 1352).

⁸ Williams A1984 British Medical Journal 289: 1401 - 1402

⁹ Davis G C et al 1979 Psychiatry Reserch 1:249

والاحترام الشخصي أو القومي هي سبب التصميم على الفوز بأي ثمن. تستخدم الأدوية أو العقاقير لتعزيز الأداء، ولكن الفاعلية غير موثقة. قد يكون كشف الدواء صعباً إذا كانت الأدوية أو مستقلباتها Metabolites شديدة الشبه أو متماثلة مع مواد موجودة في الجسم، أو عندما يكون إيقاف الدواء ممكناً قبل الحدث الرياضي دون أن يكون هنالك فقدان ظاهر للفاعلية. ومثال ذلك: مشتقات الستيرويدات الابتنائية Anaboloc Steroids (ولكن كبت إنتاج الهرمونات الالغائية trophic الداخلية المنشأ يمكن قياسه ويفيد في التعرف على الحالة).

تعزيز الأداء أو الإيجاز

PERFORMANCE ENHANCEMENT

يتم فيما يلي توضيح الأساليب التي تستطيع الأدوية تعزيز الأداء في العديد من أنواع الرياضة. لا ريب أن هذه الأدوية محرمة من قبل السلطات "اللجنة الدولية للألعاب الأولمبية I.O.C والمفوضية الطبية والهيئات الحكومية للألعاب الفردية".

إن وزن الجسم والقوة البدنية هي المحددات الأساسية في ألعاب القوى strength sports "رفع الأثقال، والتجديف والمصارعة" وأما العناصر الابتنائية Anabolic agents مثل: كلنبتيرول Clenbuterol (ناهض المستقبلات بيتا الأدرنالينية)، وأندروستين ديون Androstenedione، ميثانديرون Metha-ndienone، ناندرولون Nandrolone، ستانوزول Stano-zolol، والتستوستيرون Tesrosterone فهي التي إن أعطيت مع وجبة غنية بالبروتين مع الرياضة فتؤدي لزيادة وزن العضلات ولكن ليس بالضرورة زيادة القوة. ثمّة إدعاء بأن هذه الأدوية تسمح بالمزيد من التمارين العنيفة دون حدوث تمزق عضلي. قد تظهر في حالات نادرة أحداث العنف في أوساط الرياضيين المعروفة بغيظ الستيرويد roid [steroid] rage. تستخدم الجرعات الكبيرة مع أخطارها على الكبد (السرطان tumors، الركودة الصفراوية cholestaatic) ولاسيما إذا تم تناول الدواء لمدة طويلة، وهذا لا يزجر الرياضيين قطعاً، ولكن يميلون أكثر لأن يأخذوا بصورة جدية

اللاصقة Adhesives وشم الغراء (glue - niffing) ومذيبيات الأصباغ، والمواد التبرولية، وطلاء الأظافر، والضباب Aerosol المضغوطة، وغاز سائل البيوتان Butane Liquid Gas (يؤدي هذا الأخير لتجميد الخنجر مما يؤدي إلى استنشاق الطعام أو الشراب أو محتويات المعدة أو سائل البيوتان نفسه مما يؤدي إلى إغراق الرئتين). يمكن أن تتحول حتى الأجزاء الصلبة من الدهانات أو لمارع الأحذية إلى مادة طيارة إذا وضعت على النار. تستعمل هذه المواد من قبل الأطفال ولاسيما أطفال المدارس بسبب سهولة الحصول عليها في المنزل أو المتاجر العادية أو عقاقير الشوارع، مع أن الوضع بدأ يتغير لأن المروجين صاروا يصطادون الصغار. تتضمن آثار هذه المواد على الجهاز العصبي المركزي الإرباك، والهلوسة والرنج ATAXIA وعدم القدرة على تنسيق الحركات العضلية الإرادية، والإغماء، والتشنج وفشل الجهاز التنفسي، وتؤدي إلى تلف الكبد، والكليتين، والقلب والرئتين. قد يحدث الموت القلبي المفاجئ بسبب زيادة حساسية القلب للكاتينول أمينات الداخلية Endogenous catecholamine. إذا وضعت المادة في كيس بلاستيك ليأخذ منها المستخدم نفساً عميقاً أو إذا تم رشها في مكان ضيق مثل "خزانة ملابس" فقد يكون الخطر شديداً.

حالة: أقدم طفل عمره 17 عاماً على استعمال كيس بلاستيكي وعلبة بخاخ للشعر. أطلق بخاخ الشعر داخل الكيس ثم وضع المراهق فمه في الجزء المفتوح من الكيس واستنشق، ثم صرخ "يا إلهي هذه المادة تملك بسرعة" فحضر ثم ركض حوالي 100 ياردة ثم خر ميتاً¹⁰.

تتضمن علامات الاستخدام السيء للمواد الطيارة الإكزيمة حول الفم Perioral eczema والتهاب السبيل التنفسي العلوي.

الأدوية (العقاقير) والرياضة

Drugs and sport

إن الحوافز على المنافسة الرياضية من الناحية المادية

¹⁰ Bass M 1970 Sudden sniffing death. Journal of the American Medical Association 212: 2075

Body pliance عاملاً رئيسياً كالجهاز **Gymnastics** فيلجاً بعضهم لتأخير نضوج الأطفال باستخدام أساليب تعتمد على الهرمونات ليستمر الأطفال في ممارسة الجيمناز.

أما الرياضات التي تحتاج لإنقاص الوزن **weight reduction** مثل الملاكمة، وركوب الخيل فتستخدم مدرات البول. وتستخدم مدرات البول أيضاً للتخلص من الأدوية الأخرى بهدف الهروب من الاكتشاف. يؤدي هذا لنقص حاد في حجم البلازما مما يؤدي لتخثر الدم في الأوردة وحدوث انسداد في الشعيرات الدموية للثرثرة.

عموماً وإعترافاً بالفروق البيولوجية، فإن معظم المنافسات الرياضية مفصولة حسب الجنس. وفي كثير من المنافسات فإن الرجال لهم أفضلية بدنية حيوية طبيعية، والنتيجة أن تكتسب النساء بعض الصفات الرجولية عن طريق استخدام الإندروجينات "منشطات الذكورة **Androgens**" للتغلب على بنات جنسهن.

لعله من المأمون الافتراض بأن أي شيء يظن أنه يكسب أفضلية سوف يستخدم من قبل المنافسين الشغوفين بتحقيق نصر سريع ويصعب الحصول على معطيات معتمدة في هذا الشأن، ولاشك في أهمية دراسة آثار الأدوية غير الفعالة التي تعطي للمريض لإرضائه وكذلك دراسة تأثير الإيجاء.

يصعب رسم الخط الفاصل بين ما هو مقبول أو غير مقبول. قد يحسن الكافيين الأداء البدني، ويوضح كذلك صعوبة تقرير ما هو مسموح به وغير مسموح به. إن فنجان القهوة هو جزء من الغذاء العادي، ولكن يعتقد بعضهم أن أخذ الكمية نفسها من الكافيين في شكل قرص أو حقنة أو تحميله غير مقبول (بلعة **Doping**).

تعطى للجروح البسيطة أثناء التدريبات الرياضية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية **NSAIDs** والكورتيكوستيرويدات مما يخفف الأعراض ويسمح بالاستمرار الجيد. يعرف الميثاق الطبي للجنة الأولمبية العالمية ما هو مقبول أو غير مقبول لتفريغ بعض الأعراض أو العلامات مثل الحكمة، وحمى الكلا Hay Fever، والإسهال، والألم، والربو. يجب أن يتذكر الأطباء أنهم قد يوقعون مرضاهم من الرياضيين في متاعب

حقيقة أن الستيرويدات الابتنائية تثبط إنتاج هرمونات الغدة النخامية الموجهة للغدد التناسلية **Gonadotrophin** ولذا تثبط إنتاج التستوستيرون **testosterone**.

قد يستعمل هرمون النمو (**Somatoprim** و **Somatoprin**) مع الستيرويدات الابتنائية وربما يستعمل هرمون الغدة النخامية المسمى: موجهة الغدد التناسلية المشيمائية لتنشيط إنتاج التستوستيرون (ولذا يمنع تلف غدة الخصية). وبالمقابل يمكن استعمال دواء تاموكسيفين **Tamoxifen** (مضاد استروجين **Antioestrogen**) لتقليل بعض الستيرويدات الابتنائية.

تستخدم للنشاطات التي يكون فيها إنتاج الطاقة انفجارياً **Explosive Output of energy** (العدو السريع 100 متر) عقاقير مثل الأمفيتامين والبرومانتان **Bromantan** والكارفندون **Carphendon**، والكوكايين والأفدرين والكافيين (12 ملغم/لتر في البول). قد يحدث الموت في مسابقات الدراجات الهوائية (نشاط شاق ومستمر في فترات سباق قصيرة نتيجة لارتفاع درجة الحرارة وخفقان القلب عند الأشخاص الذين لهم نشاط استقلابي عالٍ مصحوب بضيق في الشرايين ويواصلون المسابقة في جو حار).

وأما في الأنشطة التي تحتاج لقوة التحمل **endurance Sports** "مثل سباق الدراجات الهوائية، والسباقات الماراثونية" ولتعزيز مقدرة الدم لحمل الأوكسجين فيعطي دواء إيرثروبيتين **Erythropoietin**، البلعة الدموية **Blood doping** (يؤخذ دم الرياضي مسبقاً ويخزن ثم يحقن بالوريد عندما يحدث عيب **deficit** بطريقة طبيعية، ولذا يرتفع الهيموغلوبين في البلازما فوق المعدل الطبيعي).

أما بالنسبة للأنشطة التي تتطلب أيادي ثابتة **Steadiness of hands** مثل الرماية بالمسدس أو البندقية فتستعمل الأدوية المحصرة لمستقبلات بيتا الأدرينالية - β **adrenoceptor blockers**: ويخفض الرجفان الارتجاف بحصار مستقبلات بيتا الأدرينالية β_2 -**adrenoceptor blockers** بالطريقة نفسها التي تحصل بها الأعراض الجسدية للقلق.

أما في الأنشطة الرياضية التي تعد فيها مرونة للجسم

الهيئات الأولمبية للألعاب عند قيامهم بوصف الأدوية المحظورة¹¹.

إن بعض الموضوعات لها طابع أخلاقي أكثر منه طبي مثل: إدعاء فوز سباح في المنافسة بعد إيهامه، تحت تأثير التنويم، أن سمك القرش يطارده.

التبغ Tobacco

أدخل إلى أوروبا من أمريكا الجنوبية في القرن السادس عشر الميلادي. على الرغم من أن تأثيراته الضائرة اكتشفت مبكراً، إلا أن استخدامه وبشراهة يحدث في كل المجتمعات التي يصل إليها. تشير التقديرات الحالية إلى وجود 3 ملايين وفاة سنوياً لها علاقة بالتدخين، ويتوقع أن يرتفع الرقم إلى 8 مليون بحلول عام 2020م، ويمثل هذا 12% من كل حالات الوفاة. وتشير التقديرات إلى وجود 1.1 بليون مدخن في العالم¹².

مكونات التبغ COMPOSITION

إن المحتويات الأساسية للتبغ هي القطران والنيكوتين، وتتفاوت كمياتها بدرجة كبيرة اعتماداً على البلد الذي تباع فيه السجائر. تتوق النظم والاتفاقيات الطوعية بين المنتجين للوصول للسجارة الكونية "العالمية" التي لا تحتوي إلا على 12 ميلي غرام من القطران على الأكثر و1 ملغ من النيكوتين. إن محتويات دخان التبغ معقدة (حوالي 500 مركب) وتختلف حسب نمط التبغ والطريقة التي يدخن بها. والمكونات الرئيسية التي لها تأثير دوائي pharma-cologically على الجسم هي النيكوتين (آثار حادة) والقطران (آثار مزمنة).

يجعل تدخين السيجار والغليون الوسط قلوياً Alkaline (PH 8.5)، إذ يكون النيكوتين غير متأين وذوآب في الشحم Lipid - Soluble" ولذا يمتص بسهولة من الفم. يحصل

¹¹ يمكن للوصافين prescribers في المملكة المتحدة أن يجدوا النصيحة العامة في كتيب الوصفات البريطاني.

¹² Editoria 1999 Tobacco money and medical research. Nature Medicine 5:125

مدخنو السيجار والغليون على النيكوتين من دون استنشاق (تقلّ حالات الوفاة من سرطان الرئة ولكن تحدث الوفيات بأسباب غير نيكوتينية).

أما عند تدخين السجائر فإن الوسط يكون حامضاً Acidic (PH 5.3) ويكون النيكوتين متأيناً ولا يذوب في الشحم. ويجري الحصول على الكميات المبتغاة من النيكوتين عند دخول النيكوتين للرئتين فقط، إذ إن مساحة السطح الكبيرة في الرئتين المتاحة للامتصاص تعوض عن التدني في الذوبان في الشحم. ولذلك فإن مدخني السجائر يستنشقون الدخان وهم أكثر عرضة للوفاة من سرطان الرئة الذي يسببه القطران. تتراوح كمية النيكوتين التي تمتص عن طريق تدخين التبغ ما بين 90% عند الذين يستنشقون و10% عند الذين لا يستنشقون.

يحتوي دخان التبغ حوالي 1 - 5% من أول أكسيد الكربون، ويكون لدى المدخنين بحكم العادة حوالي 3 - 7% من الهيموغلوبين في دمهم على شكل كاربوكسي هيموغلوبين carboxyhemoglobin (بينما تصل النسبة عند المدخنين بشراهة إلى 15%) وهذه النسبة لا تحمل الأكسجين. وهي كافية لتقليل المقدرة على النشاط عند المصابين بالذبح الصدرية. يؤدي وجود أول أكسيد الكربون متحداً مع الهيموغلوبين لفترات طويلة إلى ازدياد غير سوي في عدد كريات الدم الحمراء Polycythemia والتي تؤدي بدورها لزيادة لزوجة الدم.

استُعرفت المواد المسرطنة Carcinogenic لحيوانات التجارب هيدروكربونات عديدة الحلقات (Polycyclic hydrocarbons) ومشتقات النيكوتين (N تترورأمين) في مركبات condensates دخان السجائر والسجائر والغليون. إن الهيدروكربونات عديدة الحلقات هي المسؤولة عن تحريض الإنزيمات الكبدية التي تحدث لدى المدخنين.

الاعتماد على التبغ Tobacco dependence

قام المحللون النفسيون بمساهمة مميزة في تأزيم المشكلة. إذ ذكر أحدهم إن "تناول شيء بالفم يعدّ أعظم تجربة في الحياة،

التأثيرات الحادة لتدخين التبغ

ACUTE EFFECTS OF SMOKING TOBACCO

- المقاومة الزائدة في سُبُل التنفس *Increased airways resistance* التي تحدث نتيجة لأسباب غير نوعية كالجسيمات المجهرية "جسيمات من الكربون قطرها أقل من واحد ميكرومتر μm ". والتأثير هو القلس Reflex؛ إذ تحدث جسيمات خاملة Inert وبالحجم نفسه ضيقاً في القصبات يزيد المقاومة في السبل التنفسي إلى الضعف؛ هذا غير كافٍ لإحداث الزلة التنفسية dyspnoea ولكنه قد يؤثر على الإنجاز الرياضي. لا يؤدي استنشاق نيكوتين نقي وتركيز مائل لما يمكن الوصول إليه عن طريق التدخين إلى زيادة المقاومة في المسالك التنفسية.
- نشاط الأهداب *ciliary activity* ينخفض النشاط بعد تحفيز عابر وتخرج الشوائب من الرئة ببطء شديد.
- امتصاص أول أكسيد الكربون *Carbon monoxide absorption* قد يكون ذا أهمية طبية عند الأفراد الذين يعانون من أمراض القلب التاجية Coronary heart disease، ولكن قد لا يكون له أثر وظيفي يذكر بالنسبة للشباب الأصحاء.

فارماكولوجيا النيكوتين

Nicotine pharmacology

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يمتص النيكوتين من خلال الأغشية المخاطية بطريقة تعتمد على الباهاء المرتفعة pH. العمر النصفى $t_{1/2}$ هو 2 ساعة. يُستقلب النيكوتين إلى مواد خاملة Inert مثل الكوتينين Cotinine ولكن يُطرح بعضه عن طريق البول (يعتمد على الباهاء pH Dependent وهو غير متأين في الباهاء الحامضية) ويستخدم الكوتينين كواسم marker للكشف عن مدخول النيكوتين في مسوحات التدخين لأن عمره النصفى ملائم، وهو حوالي 20 ساعة ($t_{1/2}$ 20h).

الثدي أولاً ثم لبن الرجاجة ثم السكّاته أو اللهاية ثم الطعام وأخيراً السجّارة¹³.

كان سيجموند فرويد مبتكر التحليل النفسي، مدمناً للسجّات طول حياته، وهو يزعم "أن بعض الأطفال قد يكونون ضحية للزيادة البنوي الحاد لأهمية الآثار الجنسية المتعلقة بمنطقة الشفتين، إذا استمر هذا الاهتمام بالإنثارة الجنسية فإنه يكون دافعاً قوياً للتدخين"¹⁴.

لما كان الاعتماد النفسي على التبغ قوياً ومسؤولاً جزئياً عن صعوبة الإقلاع عن التدخين، فإن النيكوتين يتمتع بكل خصائص عقار الاعتماد وثمة سبب قوي جداً لاعتبار إدمان النيكوتين مرضاً. يشير أحد التقارير إلى أن المدخنين لا يدخنون برغبتهم ولكن بسبب إدمان النيكوتين¹⁵. ينتج الإشباع والارتياح السريع للتدخين عن النيكوتين والقطران والتي تعطي النكهة. وتكون العوامل نفسية في البداية، أما تأثيرات العقار فهي غير سارة، ولكن تحت الضغوط النفسية يستمر الشخص في التدخين ويتعلم التقليل والتحكم في كمية النيكوتين ويحصل بذلك على التأثيرات الدوائية السارة للنيكوتين والتحمل للآثار الجانبية. ويضاف للضغط النفسي الملذذ الدوائية.

يحدث التحمل والاعتماد البدني، إذ تظهر عند الإقلاع بعض الأعراض الجانبية العارضة وتتضمن التغيرات في مخطط كهربية الدماغ EEG، والاضطرابات في النوم، والتعثر في أداء بعض الاختبارات النفسية الحركية Psychomotor، واضطراب المزاج، وزيادة الشهية "مع زيادة الوزن" ولكن يصعب فك الارتباط بين التأثيرات النفسية والبدنية.

¹³ Scott R B 1957 British Medical Journal 1:67

¹⁴ مُتَبَسِّة عن الكلية الملكية للأطباء 1977. التدخين أم الصحة. Pitman، لندن. وضعية فرويد Freud عام 1929 في الصورة الفوتوغرافية يحمل سجّاراً كبيراً على نحو دائم. "كان مدخناً مفرطاً باستمرار إذ كان مُتَخَصِّصاً اليومي عشرون سجّاراً وقد تَحَمَّلَ الامتناع abstinence عنه بصعوبة بالغة". Jones E 1953 Sigmund. Freud: life and work. Hogarth Press, London

¹⁵ المجموعة الاستشارية للتبغ، الكلية الملكية للأطباء 2000. إدمان addiction النيكوتين في بريطانيا. لندن RCP.

الجرعات الكبيرة¹⁶ Large doses. إن النيكوتين هو ناهض لمستقبلات نهايات الأعصاب المحيطية المنشطة بالكولين Cholinergic وهي جزء من الجهاز العصبي المركزي، ويعمل النيكوتين على العقد المستقلة Autonomic ganglia وعلى الموصل العضلي العصبي الإرادي (انظر الشكل 1.21). وهذا ما يشار إليه بالأثر الشبيه النيكوتيني أو الأثر النيكوتيني، أما الجرعات الكبيرة فتؤدي إلى شلل هذه النقاط نفسها. إذ يبنه الجهاز العصبي بما في ذلك مركز القيء مباشرة أو عبر المستقبلات الكيميائية في الجسم السباتي carotid وقد تحدث ارتجافات وتشنجات. وكما هو الحال في الأفعال المحيطية فإن التنبيه يعقبه الاكتئاب.

جرعات النيكوتين من التدخين Doses from/with smoking. يحرر النيكوتين الكاتيكول أمينات في الجهاز العصبي المركزي، وكذلك السيروتونين Serotonin والهرمون المضاد للإدرار والموجهة القشرية وهرمون النمو. تعد آثار النيكوتين على الأحشاء انعكاساً لتنبيه المستقبلات الحسية (المستقبلات الكيميائية) في الأجسام انسيابية والأهربية، والدورة الدموية في الرئتين والبطين الأيسر. وتكون بعض النتائج مناهضة بالتبادل.

ويوضح التقرير التالي ما يحدث بعد أول سيجارة والتي

¹⁶ جرى التبليغ عن التسمم القاتل بالنيكوتين من التدخين، ومن ابتلاع التبغ، ومن الحقن الشرجية enemas للتبغ، ومن التطبيق الموضعي على الجلد ومن الشرب العرضي لمستحضرات النيكوتين المبيدة للحشرات insecticide. جاكس بائع زهور florist عام 1932 على كرسي، كان قد أقيض على المقعد من غللول النيكوتين 40% المبيد للحشرات، شعر بعد 15 دقيقة بالاعتلال (القيء، والتعرق، والإغماء faintness، وصعوبة التنفس، أعقبها فقدان الوعي وعدم انتظام القلب). أفاق في المستشفى بعد 24 ساعة، ورأى في اليوم الرابع أنه تمسح بما يكفي لمغادرة المستشفى فأعطى ملابسه التي حُظت في حقيبة ورقية. لاحظ أن بنطاله كان لا يزال رطباً. وفي خلال ساعة واحدة من مغادرته المستشفى أُعيد قبوله بالمستشفى إذ عانى مرة ثانية من التسمم بسبب النيكوتين المتص من بنطاله الذي لازال ملوثاً. استعاد صحته recover خلال ثلاثة أسابيع، وإلا أنه عانى من خوارج الانقباض البطينية ventricular extrasystoles المستمرة [Faulkner JM 1933 JAMA 100:1663].

يتمتع فيها ميلي غرام واحد من النيكوتين، مع أن الأثر يعتمد على الكمية وعلى عمق الاستنشاق وعلى حيس النفس في نهاية الشهيق.

تنحمر الآثار على الجهاز القلبي الوعائي بسبب التنبيه الودي المستقل. يحدث انقباض في الأوعية الدموية للجلد وتوسع في أوعية العضلات، وخفقان القلب. ويرتفع ضغط الدم الانقباضي حوالي 15 ملم زئبقي ويرتفع ضغط الدم الانبساطي 10 ملم زئبقي، ويزداد تركيز النور أدرينالين "أينفرين" في البلازما، وقد تحدث خوارج انقباض بطينية ويزداد نتاج القلب Cardiac out put ويزداد استهلاك الأكسجين. يحتاج الجسم في هذه الحالة لزيادة جريان الدم والذي لا يتم نتيجة لضيق الأوعية الدموية بسبب تصلب الشرايين، وقد تكون هذه الحالة هي الآلية التي تؤدي للذبحة الصدرية Angina Pectoris الناتجة عن تدخين النيكوتين. ويسبب النيكوتين التصاق الصفائح الدموية وهو التأثير الذي قد يكون مهماً في العصيدة Atheroma والختار thrombosis.

معدل الاستقلاب Metabolic rate. يرفع النيكوتين معدل الاستقلاب قليلاً في حالة الراحة¹⁷، ولكن يتضاعف المعدل تقريباً مع النشاط البسيط (عمل مهني، عمل المنزل) وربما ينتج ذلك عن زيادة النشاط الودي المستقل Autonomic sympathetic activity. يتلاشى هذا الأثر في غضون 24 ساعة عند الإقلاع عن التدخين ويتسبب في زيادة الوزن غير المرغوب فيها والتي تستخدم ذريعة للتماهي في التدخين. إن المدخنين أقل وزناً من غير المدخنين بمقدار 2 - 4 كيلو جرام (لا يشكل ذلك حاجساً طبياً).

التحمل Tolerance. يتنامى التحمل لبعض تأثيرات النيكوتين الذي تم تناوله بصورة متكررة لعدة ساعات؛ عادة ما تحدث التجربة الأولى للتدخين الغثيان والقيء والذي يتوقف سريعاً مع تكرار التدخين وعادة ما يتلاشى التحمل بسرعة. السيجارة الأولى لها أثر كبير على الجهاز القلبي

¹⁷ يُعدّ مُعدّل الاستقلاب بوضعية الراحة مسؤولاً عن حوالي 70% من إنفاق الطاقة اليومية.

الوعائي مقارنة بالسيجارة اللاحقة.

أمراض القلب والأوعية الدموية

DISEASES OF THE HEART AND BLOOD VESSELS

يعد مرض القلب التاجي coronary heart disease الآن السبب الأول للوفاة في العديد من الدول المتقدمة (تعزى في المملكة المتحدة 30% من حالات الوفاة للتدخين).

في الفئة العمرية تحت 65 سنة يصل معدل الوفاة من مرض القلب الإقفاري Ischemic heart disease بين المدخنين إلى ضعف المعدل بين غير المدخنين، ويرتفع هذا المعدل لثلاث مرات ونصف عند المدخنين بشراهة.

قد يكون الموت المفاجئ أول مظهر لمرض القلب التاجي ولا سيما عند الشباب، ويرتبط بتدخين السجائر. والتدخين خطر ولا سيما عند الأشخاص الذين لديهم عوامل تزيد من هذا الخطر، كارتفاع الكوليسترول في الدم، وارتفاع ضغط الدم.

التضييق التصلبي العصيدي -Atherosclerotic narrow-wing يحدث الضيق والتصلب في الشرايين التاجية الصغيرة للقلب، ويحدث بصورة كبيرة عند المدخنين بشراهة وحتى عند المعتدلين في التدخين، إن ازدياد التصاق الصفائح الدموية بجدار الأوعية الدموية يزيد من قابلية تكون الجلطة الدموية.

ينقص الإقلاع عن التدخين من الخطر الكبير لحدوث مرض القلب التاجي عند الذين هم تحت عمر 65 سنة، وبعد مرور حوالي أربع سنوات على الإقلاع عن التدخين تتعادل الخطورة مع تلك التي توجد بين غير المدخنين. أما تدخين الغليون والسيجار فلا يشكل خطراً كبيراً على إحداث مرض القلب التاجي إذا ان هؤلاء المدخنين لا يدخنون بشراهة ولا يستنشقون الدخان داخل الرئة.

أما مدخنو السجائر الذين يتحولون لتدخين الغليون والسيجار فعادة ما يواصلون استنشاق الدخان داخل الرئة وبذلك يفشلون في تقليل الخطر.

التدخين ومرض الرئة المزمن

SMOKING AND CHRONIC LUNG DISEASE

يمكن تقسيم الآثار الضارة على الرئة من التدخين لحالتين

الخلاصة Conclusion. تنتج الآثار المتعة Pleasurable

effects للتدخين عن خليط معقد من مجموع عوامل فارماكولوجية وغير فارماكولوجية.

ويعد النيكوتين في هذا السياق المحدد الرئيسي (لكن ليس الوحيد) في الاعتماد على التبغ، بعد أن تعود المدخن على الآثار الأولية غير المتعة. ولكن الشك يحوم حول الدور الذي يؤديه النيكوتين، لأن إعطاء النيكوتين بالوريد لا ينجح في إحلال آثار التدخين. ولا بد من المعرفة التامة بوظيفة النيكوتين لاستغلال الأبدال الأقل ضرراً من التدخين، مثل علكة النيكوتين Nicotine Chewing Gum.

آثار التدخين المزمن

Effects of chronic smoking

التدخين والسرطان SMOKING AND CANCER

السرطانة قصيبية المنشأ Bronchogenic carcinoma

حدثت السرطانة القصيبية المنشأ بين عامي 1920 و1950 على نحو وبائي (زاد المعدل ما بين الرجال إلى 20 ضعفاً) ويعزى ذلك لتدخين السجائر؛ إلى جانب أسباب أقل أهمية مثل التعرض لمجموعة من الكيماويات الصناعية وتلوث الجو. يرتبط خطر الوفاة بسبب سرطان الرئة بعدد السجائر التي يتم تدخينها والعمر الذي بدأ فيه التدخين. ويقلل الإقلاع عن التدخين اختطار الوفاة تدريجياً بدءاً من تاريخ الإقلاع¹⁸.

الأنواع الأخرى من السرطان Other cancers

يتراوح اختطار الإصابة بسرطان الفم، والحنجرة والبلعوم عند المدخنين ما بين 5 إلى 10 أضعاف مما يحدث عن غير المدخنين. وأما سرطان البنكرياس Pancereas وسرطان الكلية والمسالك البولية فهي أشيع وسط المدخنين.

¹⁸ Peto R et al 2000 Smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. British Medical Journal 321: 323

مضاعفات الحمل Complications of pregnancy. إن خطر الإجهاض الذاتي أو ولادة الجنين ميتاً أو موت الخدج يعادل ضعف ما هو موجود بين غير المدخنات. هنالك تشوهات عديدة في المشيمة، إذ تكون أثقل وزناً وأعرض قطراً عند المدخنات. إن ضخامة المشيمة ووجود تشوهات فيها قد يمثل تلازم المشيمة مع انعدام الأكسجين الناتج عن التدخين، وثانياً لزيادة تركيز الهيموغلوبين الجائل المتحد مع أول أكسيد الكربون Carboxyheamoglobin.

الطفل The child. يقل وزن الطفل عند المدخنات بحوالي 200 غرام مقارنة بالفئة الأخرى، يتزايد اختطار الوفاة عند هذه المجموعة في الفترة السابقة للولادة Prenatal. معزل عن المتغيرات الأخرى مثل الوسط الاجتماعي، والتعليم، وعمر الأم، والجنس، والعناية أثناء الحمل Antenatal. يتضاعف هذا الاختطار إلى مرتين أو أكثر عند المدخنات بشراهة وتعزى بصفة قاطعة لتشوهات المشيمة ونقص الوزن. أما النساء المقلعات عن التدخين واللاتسي أقلعن عن التدخين في الأسابيع العشرين الأولى من الحمل فينجبن أطفالاً لهم أوزان أطفال الأمهات اللاتسي لم يدخن قط.

البدا بالتدخين والإقلاع عنه

Starting and stopping use

ليس صعباً الإقلاع عن التدخين خلافاً لما هو شائع، إذ إن حوالي 14% فقط يجدون صعوبة في ذلك. ولكن حالة الإقلاع عن التدخين غير مستقرة ومعدل نجاح الإقلاع عن التدخين في المدى البعيد، قلماً يتعدى 30% ويلخص هذا الوضع على نحو طريف كما يلي: "الإقلاع عن التدخين سهل، لقد قمت به عدة مرات".

رغم أن النساء مثل الرجال على إدراك بمخاطر التدخين، إلا أن النساء يجدن صعوبة في الإقلاع ومعدل النجاح عندهن أقل. ويشمل هذا الاتجاه كل الفئات العمرية ومختلف المهن. ولكن النساء بصفة خاصة لا ينجبن زيادة الوزن.

المساعدة على الإقلاع Aids to giving up. كثيراً ما

• فرط إفراز المخاط المزمن *chronic mucus hypersecretion*

يؤدي هذا الإفراز لحدوث سعال مستمر وبلغم، وهذا ما يتوافق مع التعريف الأصلي للحالة المعروفة بالتهاب القصبات المزمن. وتنشأ هذه الحالة في السبل التنفسية الكبيرة وعادة ما تزول عند الإقلاع عن التدخين، ولا تشكل بمفردها أي اختطار أساسي يؤدي للوفاة.

• مرض الرئة الانسدادي المزمن *Chronic obstructive lung disease*

يؤدي هذا المرض لصعوبة التنفس نتيجة لضيق ممرات الهواء في الرئتين. تنشأ هذه الحالة بصورة رئيسية في سبل التنفس الصغيرة وتتضمن عنصراً متغيراً في تحطيم وحدات الرئة المحيطة. أما انتفاخ الرئة *emphysema* فهي حالة متطورة وغير عكوسة *irreversible* وقد تؤدي في النهاية للإعاقة والوفاة.

قد تحدث الحالتان في الوقت نفسه في شخص واحد، ويهيئان لحدوث اعتلالات متكررة حادة عدوائية متكررة.

ترتبط التلازمة الانسدادية *Obstructive syndrome* ارتباطاً وثيقاً بالتدخين مثل سرطان الرئة. وعلى الرغم من ذلك فإن التركيز غالباً ما ينصب على سرطان الرئة أكثر منه على هذه الحالة التي تحدث إعاقة أكبر ولكنها تحدث القدر نفسه من حالات الوفاة.

التأثرات مع المعالجة الدوائية

INTERACTIONS WITH DRUG THERAPY

تزيد مكونات التبغ غير النيكوتينية من إفراز الإنزيمات الكبدية التي تؤثر على استقلاب مجموعة من الأدوية تتضمن الإستروجينات، والثيوفيللين، والوارفارين.

النساء والتدخين WOMEN AND SMOKING

الخصوبة Fertility تتعرض النساء المدخنات لفقدان الخصوبة أكثر من غيرهن، ويتتظرن مدة طويلة قبل الحمل مقارنة بغير المدخنات. بالإضافة لذلك فإن المدخنات يتعرضن للوصول لسن الإياس *Menopause* على نحو أسرع من غير المدخنات. لا يبدو أن زيادة استقلاب الإستروجينات

مضاداً للقلق أو مهدئاً أو محصر المستقبل الأدرينالية
β-adrenoceptor blocker لمدة وجيزة ولكن لابد من تجنب
إبدال الاعتماد على دواء بدواء آخر.

ثمة دليل كان يسوغ النصح القوي لعدم البدء في التدخين،
ولكن المنع المتعجل وغير المعقول للمتعة التي يجدها
المدخنون لا يأتي بخير، إذ قلماً يقوم بذلك بعض المرضى
الليسي العريكة، ولكن معظم المرضى لا يعرفون ذلك أي
بال.

"طبيبي أصدر قراره،

كثير من النيذ يقتلني

وبالإضافة لذلك بمنعني بقوة

من لمس الفتيات العاربات

كيف إذن؟ يجب أن أصاحب

النيذ الجيد أو الجميلات الساحرات والشقراوات،

باطبيبي وداعاً فإن شراعي غير ملفوف

أنا في طريقي لأجرب في العالم الآخر.

شعر دج روست (1828 - 1882)".

التدخين السلبي (غير الطوعي)

Passive (involuntary) smoking

يتعرض العديد من الأشخاص غير المدخنين لدخان التبغ،
ولقد وُصفَ دخان التبغ في البيئة كمادة مسرطنة في الولاية
المتحدة الأمريكية منذ عام 1992²⁰. مع أن الخطر أقل إلا أن
عدد المتأثرين كبير. قُدرت دراسة أن اختطار الإصابة بمرض
القلب الإقفاري أي الناتج عن تصلب الشرايين يزيد بمعدل
الربع في الأشخاص الذين يستنشقون دخان الآخرين²¹.

إنّ الدخان الذي يدخل عبر التبغ ويأخذه المدخن يعرف
بالدخان السائد Mainstream smoke. أما الدخان الذي
يرتفع من سيجارة تترق ويدخل مباشرة للهواء المحيط، ومن
ثم يستنشق من قبل المدخنين وغير المدخنين فيعرف بالدخان

تعرى الآثار الإدمانية في التبغ للنيكوتين، ومن المنطقي إعطاء
النيكوتين بدلاً من التدخين كمساعدة علاجية للمساعدة على
التخلي عن التدخين. يوجد النيكوتين ضمن مستحضرات
صيدلانية مختلفة لهذا الغرض وتتضمن العلكة Chewing gum،
واللصاقة الجلدية Transdermal patch، وبخاخ الفم أو الأنف.
يتضح عند استخدام هذه المستحضرات الصيدلانية عرضاً أنها
لا تختلف عن أشكال المساعدات الأخرى. ولكن عند
استخدامها بعناية وحذر أو الإقلاع عنها حسب الإرشادات
فإن النتائج تشير إلى نسبة نجاح أكثر بمرتين من المدخنين الذين
يحاولون الإقلاع دون الاستعانة بهذه المساعدة¹⁹. قد ينجم
التلملل الشديد Restlessness في العلل الانتهاية Terminal
illness بسبب سحب النيكوتين ولا يتم التعرف عليه. وأما
وضع لصاقة النيكوتين فقد يفيد المدخن بشراهة والمحروم من
التدخين، وقد تؤدي لصاقات النيكوتين إلى كوابيس وأحلام
غريبة وتفاعلات جلدية (طفح، وحكة، وألم في موضع
اللصاقة).

أمفيبوتامون/بوبريون Amfebutamone/bupropion، قد
يوفر هذا بديلاً أو إضافة للنيكوتين. إذ لاحظ الباحثون أن
المرضى أقبلوا عن التدخين عند استقصاء فاعلية هذا الدواء
كمضاد للاكتئاب، وجرى تطويره للمساعدة في الإقلاع عن
التدخين. يشط الأمفيبوتامون بصورة انتقائية قبط النور
أدرينالين noradrenaline (Norepinephrine) والدوبامين في
الأعصاب. مما يقلل الرغبة الملحة للنيكوتين من الجهاز الحوفي
الأوسط Mesolimbic system. توحي البينات من عدد صغير
من التجارب السريرية أن فعالية الأمفيبوتامون - على أقل
تقدير - مثل فعالية لصاقة النيكوتين والتي يضاف إليها
المزيد من الفاعلية. قد يحدث هذا الدواء الجفاف بالفم أو
الأرق ولا يعطى لمن سبق إصابتهم بالصرع.

إذا كان المريض معتمداً على التبغ بصورة قوية وبوجود،
القلق الوخيم، والهياج، والهيجية، والصداع، والأرق، وزيادة
الوزن 3 كيلو غرام، والتوتر، فلا بد من إعطاء المريض

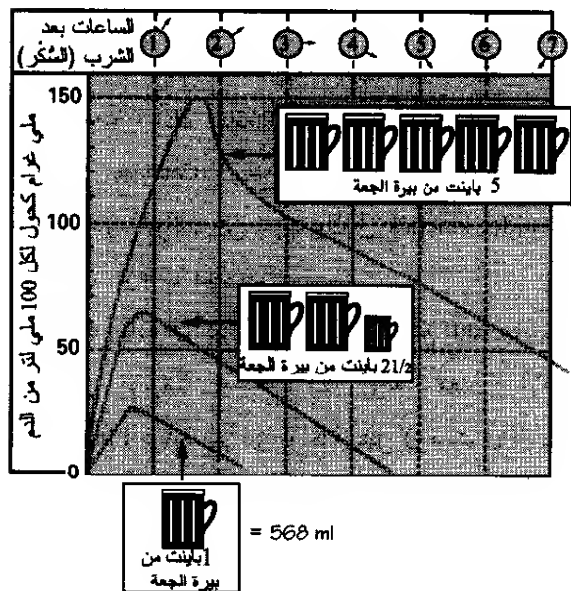
20 - Environmental Protection Agency (EPA 1992 A/ 600/ 6 - 90/ 006F)

21 Law M R, Marris J K, Wald N J 1997 Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. British Medical Journal 315: 973 - 988

19 Lancaster T et al 2000 Effectiveness of interventions to help people to stop smoking: findings from the Cochrane Librar British Medical Journal 321: 355 - 358

الكحول للأعضاء الدقيقة وهو موقع الامتصاص الرئيسي. يتأخر امتصاص الكحول بتأثير الطعام ولا سيما اللبن، وينجم هذا التأثير بسبب الشحم، وتؤخر الكربوهيدرات امتصاص الكحول أيضاً.

التوزيع Distribution. يتوزع الكحول بسرعة داخل ماء البدن، وأما حجم التوزيع فهو 0.7 لكل 1 كلف عند الرجل، و0.6 لكل 1 كلف عند المرأة، ولا يجرّن انتقائياً في أي من الأنسجة.



الشكل 1.10: التركيز الدموي التقريبي بعد ثلاث جرعات من الكحول

تعتمد التراكيز العالية بعد تناول الكحول بالفم على عدة عوامل تتضمن: الجرعة الكلية والجنس، وتركيز المحلول، ومدة تعاطي الكحول، ووجود الطعام أو عدمه. والعلاقة بين وقت تناول الطعام والكحول ونوعية الطعام المتناول بالإضافة إلى سرعة استقلاب الطعام Metabolism والإطراح. إن جرعة واحدة من الكحول أي 60 مل أي 48 غراماً (تعادل 145 ميلي لتر من الويسكي، أو ما يعادل 5 - 6 مقاييس أو وحدات، راجع الشكل 1.10)، التي تؤخذ في خلال دقائق على معدة فارغة ستنتج تركيزاً دموياً أعظمياً في خلال - 90 30 دقيقة، ولن تطرح إلا بعد مرور 6 - 8 ساعات أو أكثر، وثمة تفاوتات فردية كبيرة جداً.

الجانبى Sidestream smoke. يختلف النوعان في المحتوى جزئياً بسبب درجات الحرارة المختلفة التي تنتج عندها. تتضمن المواد التي توجد بتراكيز عالية في الدخان الجانبى غير المخفف أكثر من الدخان الرئيسي غير المخفف: النيكوتين $\times 27$ ، أول أكسيد الكربون $\times 25$ ، والأمونيا $\times 73$ وبعض المسرطنات (مثل "بنزو - أ - بيرين Benzo - a - pyrene" $\times 3.4$). ويشكل الدخان الجانبى حوالي 85% من الدخان الناتج عن تدخين سيجارة في غرفة متوسطة.

الكحول الإيثيلي (الإيثانول)

Ethyl alcohol (Ethanol)

إن الخدمات المقدمة من المواد السامة في السعي للحصول على السعادة والتخلص من التعاسة ذات فائدة كبيرة للأفراد والأجناس الذين وضعوها في مكانة كبيرة في اقتصاد الرفاهية. ليس التعويل فقط على اللذة الآنية التي يحصل عليها المتعاطي، بل مقدار الانعتاق من العالم الخارجي الذي يندفع إليه الشخص بعنف، ونحن على يقين أن هذه الخصائص هي التي تشكل المخاطر والأذى الذي تحدثه المواد السامة Intoxicating substances²².

يجوز الكحول أهمية خاصة في الطب بسبب العقاقير الناجمة عن سوء الاستعمال والإدمان. إن سوء استعمال الكحول هو مشكلة اجتماعية ذات مظاهر فارماكولوجية، والأخيرة هي التي سنناقشها هنا. إن تاريخ الكحول جزء من تاريخ الحضارة "حتى عهد نوح عليه السلام"²³.

حركية الدواء Pharmacokinetics

الامتصاص Absorption. يمتص الكحول عند تناوله بالفم بسرعة بسبب ذوبانه الكبير في الشحم، ولذا ينفذ عبر المعدة والأمعاء. إذا كان تركيز الكحول أكثر من 20% فإن الامتصاص بطيء، لأن التراكيز العالية من الكحول تثبط حركة المعدة التمعجية peristalsis، ولذا يبطئ وصول

²² Freud S 1939 Civilisation, war and death, Psycho - analytic epitomes, No 4. Hogarth Press, London

²³ Genesis; 9:21; Huxley A 1957 Annals of the New York Academy of Sciences 67:675

الاستقلاب Metabolism. يستقلب حوالي 95% من الكحول وي طرح الباقي عبر الزفير والبول والعرق، وتتاح طرائق ملائمة لتحديد تركيزه في هذه المخرجات. يُؤكسد كحول الدم في الكبد، ويؤكسد حوالي 90% عبر إنزيمات دي هيدروجيناز Dehydrogenas ويتحول إلى أسيتالدهيد Acetaldehyde ثم يتحول عن طريق إنزيم ألدهيد دي هيدروجيناز Aldehyde dehydrogenase إلى منتجات تدخل دورة حمض الستريك Citric cycle أو يستفاد منها في تفاعلات ابتنائية مختلفة. أما الإنزيمات الأخرى التي تدخل في عملية استقلاب الكحول فهي إنزيمات السيتوكروم الميكروزومية P450 2E1, Microsomal cytochrome والكatalase. ويتبع استقلاب الكحول بإنزيم دي هيدروجيناز الحرائك من المرتبة الأولى First order kinetics بعد تناول جرعات صغيرة.

بمجرد زيادة التركيز في الدم عن 10 ملغ/100 مل تكون العمليات الإنزيمية مشبعة ولا يزيد معدل الإطراح Elimination بزيادة التركيز، ولكنه يظل في مستوى ثابت أي 10 - 15 مل في الساعة عند الذين يتناولون الكحول عرضاً. ولذا فإن الكحول يخضع لحرائك تعتمد على مقدار الجرعة (التشبع أو الحرائك من المرتبة صفر zero order) مما يسبب عواقب كبيرة عند الأفراد.

إن تحريض الإنزيمات الكبدية التي تستقلب الأدوية Induction of hepatic drug Metabolising enzymes يحدث عند التعرض المستمر للكحول، ويسهم في التحمل عند معاقري الخمر ويسهم أيضاً في السمية. تحدث زيادة تكوين المُستقلبات (نواتج الاستقلاب) Metabolites تلفاً في الأعضاء في حالة الإفراط المزمن في تناول الكحول (الأسيتيل ألدهيد في الكبد، وربما استرات الإيثيل الدهنية Fatly ethyl ester في الأعضاء الأخرى) ويزيد من إصابة الكبد عندما يتعرض المفرطون في تناول الكحول للمخدر "البنج" والمذيبات الصناعية والأدوية. ولكن تعاطي كميات كبيرة على نحو مُزمن ينقص من مقدرة الكبد على استقلاب الكحول يسبب حدوث تلف في خلايا الكبد. إن تناول جرعة كبيرة جداً من

الكحول (في حفل صاحب) يبط استقلاب الأدوية في الكبد. الفرق بين المجموعات الإثنية Interethnic variation هذه الفروقات مسلم بها بين المجموعات الإثنية في مقدارها على استقلاب الكحول.

تركيز الكحول في الدم Blood concentration of alcohol الشكل (1.10) إن تركيز الكحول في الدم أهمية كبيرة من الناحية الطبية والقانونية. يتعادل تركيز الكحول في الهواء السنخي Alveolar air مع تركيزه في الشعيرات الدموية للثة. ويقاس تركيز الكحول بطريقة سهلة ومعتمدة عن طريق جهاز قياس الكحول في هواء الزفير (Breathalyser) التي تستخدمها الشرطة مع السائقين عند إيقافهم على الطريق، وكذلك مع المحمورين السائرين على الأقدام²⁴.

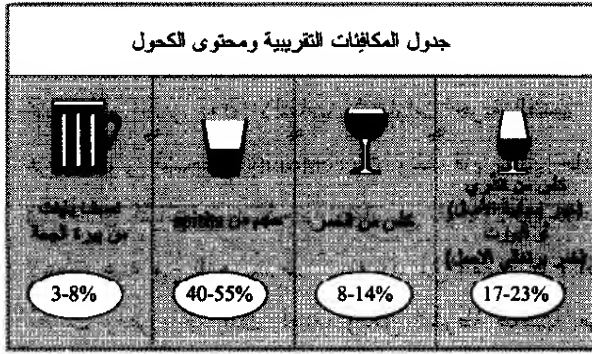
الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

يؤثر الكحول على الجهاز العصبي المركزي بطريقة تشبه كثيراً تأثير المخدرات الطيارة Volatile anaesthetics، التي تحدث في الخلايا تأثيراً مثبطاً عبر مسارات الأيونات عبر الأغشية، وبالتالي على المستقبلات. يزيد الكحول التثبيط الناتج عن تدفق أيون الكلوريد عبر مسارات الأيونات في الأغشية تحت تأثير الغابا GABA. قد يتعلق هذا الأثر بضعف الحركة "الحركة غير السوية" التي يحدثها الكحول. وتتضمن الآليات الأخرى المحتملة لإحداث هذا الأثر تثبيط دخول أيون الكالسيوم، وكذلك تثبيط "الإثارة" المُستقبلة (مثل الأسبارتات NMDA (N - methyl - D - aspartate) (راجع التأثيرات المزمنة لاحقاً في هذا الفصل).

لا يُعد فرط النشاط hyperactivity منها، عندما يحدث، إنما يعود إلى إزالة الآثار المثبطة. يعمل الكحول ويجرعات

²⁴ قال الطبيب لرجل موقوف في مخفر الشرطة بأنه كان سكراناً. فسأل الرجل الطبيب: "أيمكن لرجل سكران أن يقف في وسط هذه الغرفة ويقف في الهواء ويقوم بـتقبلة كاملة ويهبط على قدمه؟" كان الطبيب غير حكيم بقوله "بالأكد لا" - فكان الإثبات خاطئاً (Worthing CL, 1957 British Medical Journal 1:643). ولقد أُنهي إدخال مُحلّل التنفس breathalyser، ذو الدور القانوني في محطات حركة المرور الطرقية road traffic فقط، مثل هذا الحزري المهني.

مرغوب بها عندما يكون الشخص في وضع يكون فيه أي فشل في الأداء خطيراً.



الشكل 2.10: أربع وحدات معيارية (التي يُقاس فيها الاستهلاك الاجتماعي) تحوي الوحدة قرابة 10 مل (8 غرام من الكحول. لا تسع معرفة تركيز الكحول بالدم بأي تقدير يُعَوَّل عليه للكمية التي استهلك.

قيادة السيارة والكحول

Car driving and alcohol

كانت آثار الكحول والأدوية النفسية التأثير موضوعاً يستدعي الانتباه (الشكل 3.10)، وسنّ العديد من الدول قوانين لمنع حوادث السيارة المرتبطة بالكحول. والمشكلة لم تحل في أي مكان في العالم. ويمكن القول عموماً بأن الدلائل تشير لزيادة تدهور القيادة أي زيادة احتمال الحوادث بدءاً بدخول الكحول للدم وتزيد بحسب تركيز الكحول بالدم.

يقوم الكحول بدور رئيسي، يصل إلى حوالي 50%، في حوادث السيارات. ولذا فإن اختبار الكحول في هواء الزفير عند السائقين يتم بجانب الطريق، ومن المتفق عليه أنه يخمد المصلحة العامة في المملكة المتحدة، وإذا تجاوز تركيز الكحول 80 ملغ/100 مل من الدم²⁸ (17.4) ميلي مول عند الشخص الذي يقود سيارة، فهو قد ارتكب جريمة يحاسب عليها القانون. يكون احتمال الحوادث في هذا التركيز ضعف المعدل

²⁸ تكافئ تقريباً 35 ميكروغرام من الكحول في 100 ملي لتر من الهواء المزفر (أو 107 ملي غرام في 100 ملي لتر من البول). تُقام الدعوى عملياً فقط عندما يكون التركيز أعلى بدرجة هامة لتحسب الجدالات حول التباين البيولوجي والخطأ الأدوائي. قلما تُستعمل التراكيز البولية لأن البول يتراكم مع الزمن ولا يُتيح الآنية immediacy في تراكيز الدم والنفس.

اعتيادية أساساً على آليات تيقظ تشكّل الحملة المنشطة لجذع الدماغ brainstem reticular formation، مما يثبط وظيفة متعدد المشابك Polysynaptic function ويعزز من تثبيط ما قبل المشبك Presynaptic. يحصل الانخفاض المباشر في وظائف العقل عند تناول جرعات كبيرة. ومع تناول جرعات متزايدة يمر الشخص بجميع مراحل التخدير العام وقد يموت بخمود الجهاز التنفسي²⁵.

إن الآثار النفسية هامة جداً اجتماعياً، وللحصول عليها يستخدم الكحول عادة في العديد من المجتمعات، (الشكل 2.10) وتصبح تعابير الشخص أكثر حرية، وتحصل على مظهر الدفء في الشعور والإثارة أو الإلهام الذي لا يسهم فيه السامعون إذا كانوا في حالة مشابهة من الإعجاب الزائد. وتنتج ظاهرة أخرى خاصة بسبب شلل الوظائف العليا، وهي فقدان المقدرة على التحكم في المزاج²⁶.

أما البيئة والشخصية والمزاج وجرعة الكحول فإن لها علاقة بالأثر على مزاج الشخص²⁷.

استُخدم العديد من الاختبارات لقياس تأثيرات الكحول على الأداء الطبيعي أو العقلي. توضح النتائج أن الكحول يقلل من حدة النظر ويؤخر الإفاقة من الانبهار البصري Visual dazzle ويضعف التدوق والشم والسمع. ويضعف أيضاً تناسق العضلات والتوازن في المشي ويطيل زمن رد الفعل. وبجانب ذلك يحدث الرأرأة "تذبذب المقلتين" والدوار. وفي الوقت نفسه يشعر الأشخاص عموماً بثقة مفرطة في مقدرتهم على الأداء الجيد عندما يجري فحصهم وعادة لا يقدرون أخطائهم، وهذا قد يحدث حتى تناول جرعات قليلة جداً. يقل الانتباه وتقل المقدرة على الاستيعاب واتخاذ القرارات السريعة حيال معلومات متغيرة. ولاريب أن هذه الآثار غير

²⁵ يحدث فقد الوعي عند التراكيز الدموية 300 ملي غرام/100 ملي لتر؛ والموت 400 ملي غرام/100 ملي لتر. ولكن السبب الاعتيادي للموت في التسمم الحاد بالكحول يكون باستنشاق القيء vomit.

²⁶ Sollmann T 1957 Manual of pharmacology, 8th edn. Saunders, Philadelphia.
²⁷ By Sir J C Squire (1884-1958). Quoted, by permission, R H Asquire

السيارات يتسبب فيها أشخاص تعاطوا أدوية ربما تؤثر على الجهاز العصبي المركزي "ولاسيما عند المسنين" وتنتج 2.60% من الحالات عن تعاطي الحشيش. وللأسف لا توجد إحصاءات دقيقة إلا في حالات الصرع إذ تنتج حوالي 1.30% من حالات الوفاة عن تناول أدوية مضادة للصرع ويصل معدل وقوع مرض الصرع³⁰ إلى 0.4% من السكان عموماً. قد تتأثر قيادة السيارات بمضادات الهيستامين Anithis- tamunes (النعاس ولكن ليس مع الأنواع الجديدة الحالية من هذه الآثار) وكذلك الأدوية الموسعة للحدقة Mydriatics، والمضادات الحيوية التي تستخدم موضعياً على العين (إعشاء البصر)، وأدوية خفض الضغط (نقص الضغط) والأنسولين ومضادات السكري القوية (انخفاض السكر).

الآثار الأخرى لاستهلاك الكحول

FURTHER EFFECTS OF ALCOHOL CONSUMPTION

توسع الأوعية الدموية المحيطية Peripheral vasodilatation. ينشط الكحول المركز المركز المغير للقطر الوعائي Vasomotor مما يؤدي للشعور بالدفع الذي يصاحب تناول الكحول. يزداد فقدان حرارة الجسم ولذا ينبغي عدم تناول الكحول والخروج في جو بارد لأي فترة من الوقت، ولكن يُستخدم ذلك بصورة غير ضارة عند الدخول من منطقة باردة البينة إلى منطقة دافئة لإضفاء شعور محبب بالدفع بسرعة.

ضغط الدم Blood pressure. إن تناول جرعة من 4 - 5 وحدات يرفع ضغط الدم بما يوازي تركيز الكحول في الدم. يبدو أن الآلية تكتنف تنبيهاً مركزياً ودياً.

إدرار البول Diuretic Effect. يعمل الغول بتثبيط الهرمون المضاد لإدرار البول Antidiuretic Hormone عن طريق الغدة النخامية الخلفية. أما سبب عدم فائدته كمدر للبول في حالة فشل القلب هو أن الإدرار للماء وليس للأملح.

العادي²⁹ وأما بعض الدول الأخرى مثل الدول الاسكندنافية وأستراليا والولايات المتحدة واليونان فهي أكثر تشدداً في الحد الأدنى المسموح به.

من الواضح أن المصلحة العامة تقتضي الحد من القيادة تحت تأثير الخمر دون الالتفات لامتيازات حرية الضمير أو غرابة أطوار الشخص Eccentricity. ولقد قام سائق حاذق في إحدى المرات وبعد فحص إيجابي لهواء الزفير بعرض لإعطاء عينة من الدم بشرط أن يؤخذ من القضيب، ولكن الطبيب رفض أخذ تلك العينة، ولكن الشرطة طالبت بعينة البول ولكن السائق رفض بدعوى أنه قدم عينة الدم. ولكن عرضه قد رفض وحكمت المحكمة ببراءته، ولكن المحكمة قررت أنه منذ تلك اللحظة يكون موضع أخذ عينة الدم من اختصاص الطبيب وليس الشخص. وأن المحاولات الواضحة لتفادي العدالة يجب أن تعد رفضاً غير معقول لإعطاء عينة كما ينص القانون. ويعامل الشخص في هذه الحالة وكأنه أعطى عينة وتجاوزت الحد المسموح به قانونياً. ومن الحيل أن يتعاطي السائق خمراً بعد الحادث وقبل وصول الشرطة ويخطر الشرطة بأن ذلك تم من أجل التغلب على التوتر العصبي الناتج عن الحادث وهذا دفاع عجيب.

عندما يكون الحصول على تحليل الدم أو هواء الزفير مباشرة ممكناً بعد الحادث، ويمكن أن يتم ذلك بعد ساعات تُحسب الكمية عند حدوث الحادث، وذلك بافتراض أن التركيز في الدم يقل بمقدار 15 ملجم/100 مل في الساعة. ومن الطبيعي ظهور جدل لاذع في المحاكم بشأن صحة تلك الحسابات وشرعيتها.

الأدوية الموصوفة وقيادة السيارات

Prescribed medicines and driving

تضعف المقدرة على قيادة السيارة بتأثير الكثير من الأدوية الموصوفة إذ إن 7.4% من الوفيات الناجمة عن حوادث

²⁹ خَفَضَت السويد عام 1990 الحدَّ إلى 20 ملي غرام/100 ملي لتر، ويوصل إلى هذا الحدَّ بابتلاع الغلوكوز الذي يتخمر fermented بواسطة البنية flora المعوي - متلازمة التصنيع الذاتي للحمعة "autobrewery" syndrome.

³⁰ توجد النصيحة حول الأدوية الموصوفة لدى اللجنة الطبية لمنع الحوادث Medical Commission on accident Prevention عام 1995، المظاهر الطبية للياقة الخاصة بقيادة المركبات؛ HMSO، لندن.

الأنسجة. وهذا يزيد من استقلاب الجلوكوز.

وينبط الكحول أيضاً استحداث السكر Gluco-negensis، أما الشخص الذي يعاني من نقص الغليكوجين glycogen أي الشخص الذي يتلقى معظم الكالوري من الكحول أو لم يتناول طعاماً كافياً لمدة ثلاثة أيام فقد يتعرض لنقص حاد في سكر الدم Hypoglycoemia وقد ينجم تلف نمائي في خلايا الدماغ ونقص سكر الدم قد يصعب التعرف عليه سريرياً في الشخص المخمور وهذا مما يزيد الاختطار.

فرط حمض يوريك الدم Hyperuricaemia. يحدث هذا (مع تأريث النقرس) نتيجة لازدياد تدرّك degradation الأدينين النيوكليتيدي مما يؤدي إلى إنتاج متزايد لحمض اليوريك وطلائمه precursors. يؤدي الكحول لتكوين تراكيز عالية من اللاكتات Lactate في الدم والتي تنافس الإطراح عن طريق الكلية مما يترتب عليه إبطاء إطراح اليورات Urate وذلك بالتراكيز العالية للكحول فحسب.

التأثير على الوظيفة الجنسية Effects on sexual function. مازال تعبير وليم شاكسبير سارياً حول هذا الأمر. كتب شكسبير أن الكحول يثير الشهوة. ولكنه يضعف الأداء ويقل الأداء في الألعاب الأخرى أيضاً. يخفف تعاطي كميات كبيرة ولفترات طويلة تركيز هرمون الذكورة Testosterone في البلازما Plasma على الأقل بصورة جزئية لإزدياد الإنزيمات الكبدية التي تستقلب التستوستيرون أي هرمون الذكورة. وقد تحدث حالات مخنث، والرجال مهددون بانكماش الأعضاء التناسلية.

مصدر الطاقة Source of Energy. ربما يستخدم الكحول كمصدر للطاقة (أكثر من كونه طعاماً) للمرضى الذين يعانون من الهزال (الموهن)، يمتص الكحول بسرعة من الجهاز الهضمي دون الحاجة لهضمه، ويوفر كل غرام منه 7 كالوري³¹ أي سبع سرعات حرارية مقابل 9 للدهون و4 للنشويات والبروتين. تؤدي الجرعات الكبيرة لازدياد الدهون

³¹ 1 كالوري (سُعرة) caloric - 4.2 جول joules (وسدة الطاقة والحرارة في النظام الدولي).

في الدم Hyperlipidaemia عند بعض الأشخاص.

التحمل Tolerance. يمكن اكتساب تحمل الكحول ووجهة النظر السائدة أن المفرط في الشرب يدفع مرتين ونصف ما يدفعه الشخص الذي لا يتعاطى الخمر عادة ليصل لمرحلة السكر. وربما ينجم ذلك بسبب تحفيز الإنزيمات التي تستقلب الكحول أو بسبب تكيف الجهاز العصبي المركزي مع الكحول.

عدم التحمل Intolerance. إن الفرق في تحمل الكحول معروفة بين المجموعات العرقية، فالأسيويين ولا سيما اليابانيين الذين يحدث لديهم إحمرار في الوجه، ويعانون من الصداع والغثيان عند تناول كميات من الكحول تعدّ صغيرة بمقياس القوقازيين. إن النقص الوراثي في إنزيم ألددهيد ديهيدروجيناز Aldehyde Dehydrogenase الذي يبطئ استقلاب مادة الأسيتالدهيد Acetaldehyde السامة، يفسر كل هذه الظواهر.

السمم الحاد بالكحول Acute alcohol poisoning. هذه حالة معروفة جداً ولا تحتاج لوصف تفصيلي، وتشتهر التغيرات المميزة في السلوك، والنشوة، والتشويش العقلي (بما في ذلك فقد الوعي مؤقتاً)، وعدم التناسق وحتى الغيبوبة قد تكون لأسباب أخرى مما يجعل التشخيص صعباً إذا حدث أن تناول شخص مريض أو مصاب الكحول أيضاً. ربما يسبب الكحول هبوطاً وخيماً في سكر الدم. قد يساعد قياس سكر الدم في إيضاح الموقف.

إذا كانت هنالك حاجة ماسة للتهذئة فإن جرعة منخفضة من دواء الديازيبام Diazepam تعدّ أقل خطراً. يمكن التخلص من الكحول عن طريق الديال Dialysis ويجري هذا في الحالات الشديدة فقط.

التهاب الكبد الحاد Acute Hepatitis. يحدث مع تناول كميات كبيرة وبطريقة غير عادية في جلسة شرب وقد تكون له خطورة متناهية. يرتفع إنزيم ترانس أميناز transaminase في الدم عند تناول الكحول من قبل المعاقرين للخمر، وليس عند غيرهم. أما التقرير الذي يحكي عن حالة واحدة وأفاد بوجود طعم المسكر القوي "الجن Gin" في السائل الشوكي (C.S.F) فلم يؤكد.

الاستهلاك المزمن Chronic consumption

بغية معرفة فوائد استهلاك الكحول المزمن، راجع فقرة "المشروبات الكحولية ومعدل الوفيات" أدناه.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system

يبدو أن ظهور حالة الاعتماد Dependence على الكحول مرتبط بتغيرات في توصيل الإشارات العصبية Neurotra-nsmission في الجهاز العصبي المركزي. أما التأثير الحاد للكحول فهو حصار مستقبلات NMDA receptors التي يكون الناهض الطبيعي لها هو الغلوتامات Glutamate وهي ناقلة للنشاط الكهربائي المنبه في الدماغ. يزيد استهلاك الكحول بصورة مزمنة من أعداد مستقبلات (N.M.D.A) ويزيد أيضاً من قنوات الكالسيوم من نمط "L"، ويقلل في الوقت نفسه من مفعول النواقل العصبية (المنشطة) من فصيلة (GABA). إن الآثار الإثارية التي تنتج قد تفسر القلق والأرق والرغبة الملحة التي تصاحب الإقلاع عن الكحول (وقد تفسر لماذا تؤدي معاودة تناول الكحول للتفريغ، إلى ديمومة الاعتماد).

سوء التغذية Malnutrition. مع معاقرة الخمر أي تناول كميات كبيرة بطريقة مستمرة. يأخذ الأشخاص كل الكالوري الذي يحتاجونه من الكحول. ولا يأكلون بكميات كافية ويعانون نقص الفيتامينات من مجموعة "B" بصفة خاصة. يُعَدُّ سوء التغذية الآثار الطويلة المدى الناتجة عن الكحول نفسه.

ضرر الأعضاء Organ damage. يترافق تعاطي الكحول بكميات كبيرة وبصورة مزمنة بما يلي: تشمع الكبد أو تليفه، والتدهور في وظائف الدماغ، والحالات النفسية والخرف المبكر، ونوبات الصرع، والاعتلال الدماغي، وفقدان الذاكرة، واعتلال الأعصاب المحيطية وبصفة منعزلة الاعتلال العضلي ويشمل اعتلال عضلة القلب، وسرطان الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي. يدخن الكثير من معاقري الخمر بإفراط ويؤثر هذا بدوره كثيراً على سرطان الكبد وسرطان الثدي عند النساء، ويحدث التهاب البنكرياس، واعتلال عضلة

القلب، وتثبيط نخاع العظام بما في ذلك التهاب الأرومة الضخمة Megaloblastic anemia، بسبب عوز الفولات Folate deficiency الناتج عن الكحول. أما نقص عوامل التخثر المرتبطة بفيتامين "K" فيسبب تقرح الكبد، والصدفية psoriasis، وتأثيرات عديدة على المنظومة الهرمونية التي تتضمن الرطاء Hypothalamic والغدة النخامية، لذا يجب تفسير استقصاءات الهرمونات بحذر؛ يحدث تقفع "تقلص العضل الدائم" دوبيوتران Dupytren Contracture.

فرط ضغط الدم Hypertension. إن تناول الكحول بكميات كبيرة وبصورة مزمنة هو سبب هام لارتفاع ضغط الدم، ولابد من مراعاة ذلك دائماً عند تشخيص الضغط وعلاجه، قد يكون الإقلاع عن تناول الكحول كافياً لإبعاد العلاج بالأدوية أو تخفيفه. ولكن تناول الكحول في المناسبات الاجتماعية قد يرفع ضغط الدم، ويجب إعلام المصابين بفرط ضغط الدم. وعموماً يمكن القضاء على معظم الآثار المذكورة أو كلها في الأطوار الأولى إذا تم الابتعاد عن الكحول.

يمكن إيقاف المرض في الحالات المتطورة (عدا السرطان) ولكن يمكن أن يستمر المرض ويتفاقم في الحالات الوخيمة. عندما كان النبيذ يوزع بالبطاقات في باريس - فرنسا أثناء الحرب 1939 - 1945م انخفض معدل الوفيات من تشمع الكبد إلى سُدُس المعدل السابق. ولكن بعد خمس سنوات من الحرب ارتفع المعدل لمستواه السابق.

البروتينات الشحمية في الدم Blood Lipoproteins

يزيد تناول الكحول بكميات معتدلة من البروتين الشحمي العالي الكثافة (HDL-C) ويقلل من البروتين الشحمي المنخفض الكثافة (LDL-C)، وهذا قد يفسر الأثر الواقي المشاهد ضد مرض القلب الإقفاري Ischemia (انظر أدناه).

متلازمة الاعتماد على الكحول³²

Alcohol dependence syndrome

نوقشت المظاهر العامة للاعتماد سابقاً. يتفاوت الاعتماد

³² يُفَضَّلُ تقرير منظمة الصحة العالمية هذا المصطلح على "الكحولية (إدمان السكرات) alcoholism".



الشكل 4.10: ملامح الاعتماد على الكحول

جسدياً على الكحول، كما يحدث عندما يدخل مريض أو مجروح معتمد جسدياً على الكحول إلى المستشفى، إذ يمكن أن تظهر عليه متلازمة الامتناع (هياج وقلق وزيادة في نشاط الجهاز الودي المستقل Sympathetic autonomic activity). ويظهر عليه في غضون ست ساعات إصابة ذهانية حادة (الهذيان الارتعاشي) والثوب (في خلال 72 ساعة).

يجب أن يُسحب الكحول تحت الاشراف في المستشفى وأن يعطي المريض Chlordiazepoxide بالفم (10 - 50 ملغ) أربع مرات يومياً وتُنقص الجرعة بالتدرج خلال 7 - 10 أيام. أما التعرض لهذا الدواء لأكثر من هذه المدة فيجب تجنبه لما يترتب عليه من اعتماد على الدواء. ربما تُعطى مُحَصِّرات

"معاقرة المسكرات" بين الذين يتعاطون الخمر في المناسبات الاجتماعية والذين يسعون أساساً للنشوة، وبين الذين يتناولون مشروباً بعد يوم عمل أو في أي يوم، وبين الأشخاص الذين يشعرون بالحاجة للكحول ولا يرغبون في تركه، وبين الشخص الذي يكون أسيراً للحاجة لتناول الكحول ولا يستطيع المقاومة ومحور حياته هو البحث عن الكحول. والعوامل الرئيسية التي تحدد الاعتماد الجسدي هي: الجرعة وتكرار تناولها ومدة إدمان الكحول.

السحب من الكحول

WITHDRAWAL OF ALCOHOL

يسبب السحب من الكحول المفاجئ من شخص معتمد

لانخفاض ضغط الدم، والتعرق، والضييق وضيق التنفس، والصداع، وألم الصدر، والغثيان والقيء وقد حدث ذلك حتى باستخدام كميات قليلة من الكحول (كالتى توجد في بعض الأدوية التى تؤخذ بالفم وغسولات الفم). أما ردود الفعل الوخيمة فتتضمن الاختلاجات والوهط الدوراني وقد يقوم بعضهم باستخدام جرعة تجريبية من الكحول وتحت إشراف طبي بعد اليوم الخامس ولذا يمكن تعليم المرضى ما يتوقعونه وأيضاً يحثوهم على كره الكحول.

الحدود المأمونة للاستهلاك المزمن

SAFE LIMITS FOR CHRONIC CONSUMPTION

لا يمكن تعريف هذه الحدود بدقة. ولكن المريض وغير المريض يتوقعان بعض التوجيه، ويتمنى الأطباء والجهات الحكومية تقديم المساعدة وقد ينصحون بطريقة معقولة بالحد المأمون أو الحد الأعلى (بحذر) (وعند عدم وجود موانع لاستعمال الكحول لشخص ما) فقد يكون هذا الحد كما لآتي: للرجال لا يتعدى 21 وحدة في الأسبوع (وليس أكثر من 4 وحدات في أي يوم) وللنساء لا يتعدى 14 وحدة في الأسبوع (وليس أكثر من 3 وحدات في اليوم)³³. وأما تناول كميات أكثر من المذكورة سابقاً وبمعدل ثابت فيحمل خطورة متنامية على الصحة. وأما في مجتمعات أخرى قد يكون الحد الأعلى المسموح به أعلى أو أدنى.

إن السكر الذي يعاني من تليف الكبد وتشمعه عادة ما يكون قد تناول حوالي 23 وحدة (230 مل أو 184 جرام) يومياً لمدة عشر سنوات. كان الاعتقاد ومن زمن بعيد أن مجموع الاستهلاك عبر الزمن يعد العامل الحاسم في حدوث تليف الكبد. وتشمعه. يصاب المفرطون في الشرب بالتشمع بمعدل 2% في العام. أما نوع الشراب (بيرة، نبيذ، روح الخمر Spirits) فليس له علاقة بالحالات الضائرة على الصحة.

تحتوي قارورة من روح الخمر (750 مل) حوالي (300 مل، 240 جرام) من الكحول (40% بالحجم). لا يستطيع الشخص العادي استقلاب أكثر من حوالي 170 جرام في

³³ تقرير من المجموعة العاملة داخل القسم، 1995، الشرب (السُّكْر) الخسوس. قسم الصحة.

المستقبلات الإدرينالية من نوع بيتا β - adrenoceptor blockery لإضعاف الأعراض المصاحبة للنشاط الودي الزائد. أما مظاهر العناية العامة مثل الاهتمام بتوازن السوائل والكهارل في الجسم فهي هامة. عادة ما يعطى المريض الفيتامينات ولاسيما الثيامين، الذي يشيع عَوَزُه عند الكحوليين وقد يعجل عدم ترافق محلول الغلوكوز الوريدي بالثيامين إلى حدوث اعتلال دماغي -Wenickes encephalopathy.

معالجة الاعتماد على الكحول

Treatment of alcohol dependence

الدعم النفسي أهم من الأدوية، ومع ذلك فهي قد تساعد.

أكامبروسات Acamprosate يشبه هذا الدواء في تركيبته الكيميائية الغلوتامات Glutamate وحمض غامابوتيريك (GABA) ويبدو أنه يقلل من الأثر المهيح الذي تحدثه الحموض الأمينية مثل الغلوتامات ويعدل من نقل الإشارات عبر الأعصاب الذي تحدثه GABA. إن أخذ دواء أكامبروسات Acamprosate لمدة عام مصحوباً بالاستئصال Counseling والدعم النفسي والاجتماعي يؤدي لزيادة الأيام الخالية من الكحول والفرصة للإقلاع. في النهاية قد تستمر هذه المنفعة لمدة عام بعد وقف العلاج. يمتلك الأكامبروسات تأثيرات ضائرة على الجهاز الهضمي ويسبب طفحاً.

ديسلفيرام Disulfiram (Antabuse). قد تُجرى عند مدمني الخمر والذين هم بصحة جيدة ولهم دافع محاولة لمنعهم عن الشرب بإحداث أثر سريع غير سار. يثبط الادي سلفيرام إنزيم ألدهيدديهيدروجيناز Aldehyde Dehydrogenase مما يؤدي إلى تراكم أسيتيل ألدهيد Acetaldehyde (مُسْتَقْلَب سام ناتج من الكحول). إن الهدف من إعطاء الديسلفيرام أن يجد المرضى إن التجربة غير سارة مما يجعلهم يتفادون الكحول.

لا بد من إعطاء الديسلفيرام بإشراف الاختصاصي فقط، ويحدث رد الفعل النموذجي بعد خمس دقائق ويكون متوسط الاختطار، ويتضمن توسعاً عاماً للأوعية الدموية مما يؤدي

والطول، وضعف تنسيق الحركة، ونقص التوتر Hypotonia، وصغر المقلتين، وقصر الشق الجفني، وفقدان جسر الأنف³⁵ Nasal bridge.

تظهر هذه المتلازمة عند 10% من أطفال مدمنات الكحول. وأما عند النساء اللاتسي يتناولون 10 وحدات من الكحول فقد يصل معدل الوقوع إلى 30%.

الرضاعة Lactation. قد يؤدي تناول كميات قليلة من الكحول من قبل الأم إلى تأخير تطور الجهاز الحركي Motor عند الطفل ولا يعرف بالضبط تأثير ذلك على تطور الجهاز العصبي.

المشروبات الكحولية ومعدل الوفيات

Alcoholic drinks and mortality

يخفض تناول كميات قليلة من الكحول معدل الوفيات. ولكن زيادة هذه الكمية قليلاً لا يؤثر على المعدل، وأما عند تناول كميات كبيرة فإن المعدل يرتفع.

أما الفائدة من تناول كميات قليلة فترجع بصورة رئيسية لانخفاض معدل الوفاة بسبب المرض القلبي الوعائي الدماغي Cardio - and cerebrovascular disease للرجال فوق 40 سنة وللنساء اللاتسي بلغن سن الإياس والذين يتناولون وحدة إلى وحدتين من الكحول يومياً. وإن تناول أكثر من وحدتين لا يجلب أي فائدة صحية إضافية. وقد تكون آلية تخفيض معدل الوفيات بسبب الزيادة في نسبة الشحوم العالية الكثافة مقارنة بالشحوم القليلة الكثافة HDL/LDL وقد يكون أيضاً بسبب تقليل تكسّ الصفائح الدموية.

يبدو أن التأثير راجع للكحول نفسه على نحو رئيسي ولكن قد تسهم بعض المكونات Ingredients غير الإيثانول (مضادات الأكسدة والفينولات والفلافينويدات) في ذلك (انظر ادناه).

يترافق ارتفاع ذراع الخط البياني أي زيادة معدل الوفيات مع زيادة تناول كميات كبيرة من الكحول وله علاقة

اليوم. إن الذين يتناولون الخمر المركزة في عطلة نهاية الأسبوع يعطون أكبادهم وقتاً لترميم التلف وهم أقل عرضة لتلف الكبد من الأشخاص الذين يتناولون الكمية نفسها كل يوم.

الحمل، الجنين والرضاعة

Pregnancy, the fetus and lactation

من غير المتوقع أن يحدث الحمل عند النساء المدمنات للكحول (اللواتسي فقدان دورقهن بسبب إصابة الكبد). يتضاعف معدل الإسقاط التلقائي miscarriage بتناول وحدة إلى وحدتين في اليوم.

ربما يصاب الجنين في بداية الحمل (بمتلازمة الجنين الكحولية Fetal alcohol syndrome). وقد تكون بسبب ناتج الاستقلاب الأسيتيل ألدهيد Acetaldehyde ولذا فإن تناول كميات كبيرة في فترة قصيرة (في حفلة صاخبة) أخطر من تناول الكمية الكلية نفسها موزعة على عدة أيام. إن أكثر فترات الحمل عرضة للتأثر هي من 4 - 10 أسابيع. ولا يمكن تحقيق الحماية بطريقة مؤكدة. أما بعد تشخيص الحمل (عادة ما يتم من 3 - 8 أسابيع) فليس هنالك أي تأكيد للحد الآمن للجنين من تناول الكحول أثناء الحمل ولكن من غير العملي ترك الأمر عند هذا الحد. والمقترح أنه إذا لم تتمكن من تحقيق الوضع المثالي (الإقلاع الكلي) فإن على النساء الحوامل أو اللواتسي يفكرن في الحمل أن لا يتناولن أكثر من وحدة إلى وحدتين في الأسبوع، وعليهن تجنب تناول كميات كبيرة تؤدي إلى الانسمام³⁴ Intoxication.

وبجانب متلازمة الجنين الكحولية ثمة تأخر في نمو الجنين بواقع 1% لكل 10 غرام من الكحول يومياً وهذا التأخر في النمو لا يمكن تعويضه لاحقاً.

متلازمة الجنين الكحولية Fetal alcohol syndrome

تتضمن الخصائص التالية: صغر حجم الدماغ Microcephaly، والتخلف العقلي مع التهيج في سن الرضاعة، ونقص الوزن

³⁵ For picture see Streissguth A P et al 1985 Lancet 2:85 - 91.

³⁴ تقرير من المجموعة داخل القسم، 1995، الشرب (السُّكْر) الحسوس. قسم الصحة.

Tinidazole.

مضادات تخثر الدم الفموية *Oral anticoagulant* يؤثر الكحول على أداء هذه الأدوية والتحكم فيها لتأثيره الحاد على الكبد، مما يقلل الاستقلاب أو يزيده بتحفيز إنزيمي، ولا يرجح أن يسبب التناول بكميات معتدلة إزعاجاً.

مضادات الصرع *Anteipilepsy* يمكن استقلابها بسرعة بسبب تحفيز الإنزيمات مما يسهم في التأثيرات الضائرة المعروفة لهذه الأدوية على الصرع.

مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين *Manoamine oxidase inhibitors* (MAOIs) تحتوي بعض المشروبات الكحولية وغير الكحولية؛ التيرامين Tyramine بكميات تكفي لإحداث تغير مفاجئ وارتفاع في ضغط الدم عند الأشخاص الذين يتناولون تلك الأدوية.

الاستعمالات المختلفة للكحول *Miscellaneous uses of alcohol*. يرسب الكحول البروتينات ويستخدم لتقوية الجلد عند المرضى الملازمين للفراش. يقلل الاستخدام الموضعي إفراز العرق ولذا يهدئ الحكمة الجلدية. ويستعمل كمطهر للجلد 70% (بالوزن) أو 76% (بالحجم) وله مفعول قوي. قد يحقن الكحول في بعض الأحيان لتخريب الأنسجة العصبية في حالات الألم الشديد. (التهاب العصب الثلاثي التوائم *Trigeminal neuralgia* والسرطان الذي يكتنف الأعصاب).

المُسكنات النفسية أو مُحدثات الهلوسة

Psychodysleptics or hallucinogens

تحدث هذه المواد تبدلات عقلية تشبه التبدلات التي تلازم بعض الحالات النفسية. وتستخدم من قبل الأشخاص الراغبين في تجربة جديدة، أو الذين يحاولون الهروب من واقعهم.

كثيراً ما تختلف التجربة مع هذه الأدوية حسب توقعات المُستعمل والحالة العقلية والشخصية والبيئة المحيطة. ويمكن تحضير الأشخاص بصورة تجعلهم يحصلون على تجربة سارة بدلاً من أخرى غير سارة.

بالآثار الضائرة والمعروفة عن الكحول ولكن أيضاً بسبب الالتهاب الرئوي (الذي قد يكون ناتجاً عن الآثار الثانوية) للكحول أو للإفراط في التدخين لمتناولي الكحول.

وأما القول بأن التأثير المحصّن للقلب يختلف بين أنواع الخمر فهو موضع نقاش وأما الادعاء بأن النبيذ Wine له ميزة على المشروبات الروحية Spirits فلم تؤكد الدراسات المختلفة³⁶. إن الأهمية الاجتماعية للكحول مقرونة بالمشكلات العلمية الجوهرية التي أبرزتها تلك الدراسات يجعل الأمر برمته مصدر خلاف وقضية جدالية.

الكحول والأدوية الأخرى

Alcohol and other drugs

إن كل مثبطات الجهاز العصبي المركزي (المنومات، والمهدئات، ومضادات الصرع، ومضادات الهستامين) قد تزيد تأثير الكحول، وقد يكون هذا مهماً وفي الجرعات العادية على قيادة السيارات. ولكن عند إعطاء منومات أو مهدئات لمرضى معروف عنهم أنهم يعاقرون الخمر، يجب إنذارهم بإيقاف تناول هذه الأدوية عندما يتناولون الكحول. وقد حدثت وفيات نتيجة لتناول الكحول والأدوية مجتمعة.

إن الأشخاص الذين يعتمدون على الكحول وبقية الأدوية *Alcohol and other drugs* ولديهم تحمل طبيعي للكحول، فإنهم يتحملون أيضاً مثبطات الجهاز العصبي المركزي (المخدرات الهيدروكربونية)، ولكن بالطبع فإن التآزر يحدث بين الكحول وبين هذه الأدوية، ولكن لا يوجد تحمل متصالب ومكتسب للأفيونيات.

تفاعل شبيه بتأثير الديسلفيرام *A disulfiram like reaction* يحدث هذا التفاعل مع بعض الأدوية مثل المترونيديازول *Metronidazole*، والغريزوفولفين، والسيفاماندول *Cefamandole*، والكلوروبروباميد *Chlorpropamide*، والبروكاربازين *Procarbazine*، (وربما) التينيدازول

³⁶ Rimm E B et al. 1996 Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is beer, wine or spirits? British Medical the effect due to Journal 312: 731 – 741

التجربة مع المسكنات النفسية

Experience with psychodysleptics

يُسرّد فيما يلي وصفاً وجيزاً للتجارب مع محدث الهلوسة، LSD (Lysergic acid diethylamide، Lysergide) في أشخاص طبيعيين يصلح لأن يكون نموذجاً للتجارب مع عقاري المسكاليين Mescaline واليسلوسيبين Psilocybin.

- قد تحدث ضبابية في الإبصار وقد تحدث هلوسة. لا تحدث هذه الآثار عند الكفيف أو الذي يضع عصابة على عينيه. تبدو الأجسام مشوهة وتبدو الأشياء العادية مثل إشارة على الحائط وقد تغير شكلها وتكتسب أهمية خاصة.
- تزداد حدة السمع ولكن الهلوسة تصبح نادرة. أما الأشخاص الذين لا يهتمون بالموسيقى فقد يتحولون فجأة للإعجاب بها.

- قد يبدو الطعام رديئاً وكأنه رمل في الفم.
- قد تصبح الأطراف في وضع غير مريح.
- قد يظهر الوقت وكأنه قد توقف أو يمر ببطء ولكن عادة ما يبدو سريعاً وكأن آلاف السنين تمر فجأة.
- قد يشعر الشخص بالارتياح والسعادة المفرطة أو قد يصاب بالرعب أو الإحباط.

- قد يحدث الشعور بتغير الشخصية وحالات الأحلام. تستمر هذه التجربة لساعات قليلة بحسب الجرعة وتحدث بعدها فترات من العودة للحالة الطبيعية التي تزداد باضطراب. تتضمن الأعراض الجسدية الغثيان، والدوار، والخدر، والتنميل، والوهن، والنعاس أو الخمول، والارتجاف، وتوسع حدقة العين، وعدم القدرة على تنسيق الحركات العضلية الإرادية، وتفاوت الآثار على الجهاز القلبي الوعائي والتنفسي، وربما تعكس حالة القلق المتذبذب.

ثمة حالات كثيرة من الوصف الحسي المثير للتجربة مع أدوية الهلوسة لأن لها رواجاً وسط المفكرين إذ بدأ ألدوس هكسلي³⁷ Aldous Huxley في نشر تلك التجارب وحالات الوصف المملة للكثيرين عدا مؤلفها وأولئك الذين يفعلون

³⁷ Huxley A 1964 The doors of perception. Chatto and Windus, London

الشيء نفسه. ليس لهذه الحالات أي قيمة دوائية، وتعكس تركيز المؤلف على ذاته أكثر من علم الأدوية، وينطبق الشيء نفسه على ما ينشر من روايات حول الإدمان وكيف تكون عندما تصبح مدمناً.

المواد الفردية Individual substances

الليزيرجيد (L.S.D) LYSERGIDE

يحتوي حمض الليزرجيك على النواة الموجودة في قلوانيات الأرغوت Ergot alkaloids. اكتشفت مادة L.S.D في عام 1943م عن طريق باحث سويسري يبحث عن مواد مقوية ومنشطة في مشتقات قلوانيات الأرغوت. تشبه مادة L.S.D النيكيتاميد Nikethamide. شعر عند تناوله لهذه المادة بأطوار غريبة وهلوسة مما دفع الباحث لأخذ جرعة ليكشف الفاعلية غير العادية لهذا العقار. الجرعة الفموية الفاعلة هي 30 ميكروغرام. العمر النصفى هو 3 ساعات (انظر وصف التجربة اعلاه) والآلية التي يعمل بها L.S.D معقدة وتتضمن الأثر الناهض على مستقبلات خماسي الهيدروكسي تربتامين - 5 HT في الجهاز العصبي المركزي.

يحدث تسرع المقاومة Tachyphylaxis (التحمل الحاد) تجاه L.S.D. ربما يحدث الاعتماد النفسي، أما الاعتماد البدني فلا يحدث.

تتضمن الآثار الضائرة الوخيمة التفاعلات النفسية (يمكن أن تتأخر في بدايتها) مع الانتحار.

أما آثار L.S.D في الحيوانات فغريبة ولافة للنظر، فسمكة الشمس تصبح عدوانية، أما السمكة السيامية Siamece المقاتلة فتطفو رافعة أنفها وذيلها إلى أسفل. أما الماعز فيسير بطريقة غير معتادة وبمنمط متكرر ومتواصل. أما الفيل فيظهر شكلاً عارضاً من السلوك الجنسي أو الجانح.

المسكاليين Mescaline هو قلواني من نبتة الصبار المكسيكي Peyote cactus (مشتق من الكلمة الهندية Peyotl وتعني الرسول المقدس)، يقطع رأس النبتة ويجفف ويستخدم شكل برعم الصبار في الحفلات الدينية. لا يحدث المسكاليين

فنسيكلودين Phencyclidine يعرف هذا العقار بغبار الملائكة Angel dust، اكتشف في أثناء البحث عن مخدر (بنج) ويريدي. يشبه هذا العقار البيثيدين Pethidine من حيث التركيب الكيميائي. يحدث تسكيناً دون فقدان الوعي ولكن مع فقدان الذاكرة في الإنسان (التخدير التفارقي Dissociative anesthesia). ثمة مضاعفات أمام مساق هذا العقار بعد العملية إذ يظهر الاضطراب النفسي. ولقد قلَّ اهتمام أطباء التخدير به فيما استمر اهتمام الأطباء النفسانيين، وبدأ استخدام العقار في التحارب العلاجية، ومن تلك التحارب اكتشف المخدر الكيتامين Ketamine، ويمكن أن تحدث الجرعة المفرطة هياجاً، وضيقاً تنفسياً، وهلوسة، وذهاناً Psychosis ويمكن أن يحدث في الحالات الخطيرة نوبات الصرع، والسبات (غيبوبة)، والارتفاع الشديد في درجة الحرارة، وتصلب العضلات وتحلل الريدات rhobdo-myolysis.

سايلوسيبين Psilocybin يشتق هذا العقار من فطر سايلوسيب Psilocybe (الفطر السحري Magic Mushroom) الذي ينمو في كثير من البلدان. لهذا العقار علاقة بعقار L.S.D.

الحشيش CANNABIS

تحصل على الحشيش من نبتة cannabis sativa السنوية وله أنواع مختلفة هي cannabis indica، cannabis americana. يطلق على المستحضرات التي تُدخَّن اسم مارجوانا marijuana (العشب، بوت Pot وغير ذلك) وتتكون من الأوراق والأزهار المسحوقة. هنالك أسماء محلية ومنها: غانجا (الهند ودول البحر الكاربي)، الكيف (المغرب)، داقا (أفريقيا). تعرف العصارة التي يُحصل عليها من النبتة باسم الحشيش (حاش). يستخدم اسم كنايبس cannabis ليشمل كل التركيبات المذكورة أعلاه. لما كانت معظم التركيبات غير قانونية فليس مستغرباً أن تكون غير نقية ومتغيرة الفاعلية. تنمو النبتة برياً في أمريكا³⁸ وأفريقيا وآسيا ويمكن زراعتها

اعتماداً خطيراً والعقار ليست له أهمية كبيرة عدا لبعض أعضاء الجمعيات الموجودة في أمريكا الشمالية والوسطى وللأطباء النفسيين ومتخصصي الكيمياء الحيوية الراغبين في التعرف على الآلية التي تسبب الحالات النفسية Psychotic states.

التينامفيتامين Tenamfetamine (الوجد، MDMA: methylendioxy-met- أمفيتامين methylethylendioxy-met- amphetamin) تشبه هذه المادة مادة المسكالكين Mescaline في التركيب الكيميائي وأيضاً مادة الأمفيتامين Amphetamine. سجل هذا الدواء في البداية كبراءة اختراع لتقليل الشهية في عام 1914م. واكتسب حديثاً شهرة كبيرة كعقار للرقص في حفلات الهنديان Rave، إذ يعدّ ضرورياً لمواكبة الإيقاع الموسيقي، ويبدو بشكل الأقراص أو المحافظ Capsules، وله أسماء مشهورة ومنها الحمامة البيضاء، البيرغر الأبيض، الأحمر والأسود ودينس Denis. ينه التينامفيتامين المستقبلات الأدرينالية بيتا المحيطية والمركزية ولذا فالآثار الفارماكولوجية خليط من الإجهاد الجسدي وفقد السوائل والشعور بالحرارة. قد يحدث عند الأفراد المستعدين (الذين يعانون من ضعف في المستقبلات التي تعرض CYP 450 2D6 العديدة الأشكال) رد فعل وخيم ذاتي التحساس Idiosyncratic، وقد يكون خطيراً وقاتلاً مع ارتفاع مفاجئ في درجة الحرارة، وتشنجات وتخثر منتشر داخل الأوعية الدموية وتحلل الريدات rhabdomyolysis والفشل الحاد في وظائف الكبد والكلى، يتضمن العلاج: الفحم المنشط، والديازيبام Diazepam لعلاج التشنجات، ومحصر مستقبلات الأدرينالين من نوع بيتا Atenolol لعلاج تسرع القلب (الخفقان) ولحصار ألفا يستعمل الفنتولامين Phentolamine لعلاج ارتفاع ضغط الدم، ويستعمل دانترولين Dantrolene لعلاج ارتفاع درجة الحرارة الشرجية لأكثر من 39 درجة مئوية.

في حالات الاستخدام المزمن فإن التصوير المقطعي بالإصدار البوريتروني PET يوضح اختلالاً وظيفياً في العصبونات neurodegenerative مما يندر بخطر تغييرات تنكسية Degenerative تصاحب الاستخدام المزمن لهذا العقار.

³⁸ يُقال أن أشيع طلع pollen موجود في هواء سان فرانسيسكو، وكاليفورنيا

بنجاح في المناطق الدافئة في جنوب بريطانيا.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

أن أهم ما في مجموعة المركبات الكيميائية التي يحتويها الراتين Resin الكانابينويدات cannabinoids الزيتية، بما في ذلك تيتراهيدروكانابينول (THC) Tetrahydrocannabinol، وهو المسؤول عن التأثير النفسي. تتفاوت عينات الراتين في محتوياتها من الكانابينويدات ونسب تلك المحتويات حسب مصدر النبتة؛ كلما تقدم في العمر عينة الراتين، فإن محتواها من THC ينحدر. ويتفاوت محتوى العينة من (THC) من صفر إلى 8%.

أما دخان سيجارة الحشيش (تعتمد طريقة الاستعمال على أخذ نفس عميق وإمساكه لإعطاء الفرصة لامتصاص أكبر كمية) فيوصل 25 - 50% من محتوى (THC) للجهاز التنفسي.

العمر النصف لمركب (THC) هو 4 أيام، وتحور الكانابينويدات الأخرى داخل الجسم مما ينتج عنها عدة مُستقلبات والعديد منها له تأثير نفسي. تذوب هذه المركبات في الشحم بسرعة وتُخزّن في شحوم الجسم وتنطلق منها ببطء³⁹. تثبط الإنزيمات الكبدية التي تقوم باستقلاب هذه المركبات بصورة حادة ولكن يمكن تحريضها بالاستخدام المزمن لتراكيبات غير نقية.

الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

إن اكتشاف مُستقلبات الكانابينويدات CB₁ (يعبر عنها من قِبَل العصبرونات في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي) ومستقلبات CB₂ (يعبر عنها من قبل خلايا المناعة) ووجود ناهضات داخلية المنشأ endogenous agonists يفسح الطريق لاستعراف الآليات التي يعمل بها (THC) مع أنها لم تُفهم بعد.

هو طلع نبات الحشيش cannabis، المُستنبَت على نحو مخالف للقانون.

³⁹ تبقى الكانابينويدات cannabinoids قابلة للكشف في البول لمدة وسطها 4 أسابيع عندما ينقطع استخدامها المزمن عن تعاطيها، وقد تطول 11 أسبوعاً قبل الحصول على 10 اختبارات يومية متتالية سلبية (Ellis GM et al 1986 Clinical Pharmacology and Therapeutics 38: 572).

التفاعلات النفسية مختلفة، وتتأثر بسلوك المجموعة، وتبدأ في خلال دقائق من الشروع في التدخين وتستمر حوالي 2 - 3 ساعات. يحدث الشفق Euphoria (الشعور بالنشاط والخفة) عموماً، ولكن ليس باضطراب مع القهقهة أو الضحك والتي تبدو للمراقب وكأنها بدون هدف. تصبح الحواس أكثر حيوية ولاسيما حاسة النظر visual. ويمكن أن يزيد التباين وشدة الألوان دون حدوث تغير في حدة النظر. يشوه حجم الأشياء والمسافة. وبعدها يختفي الإحساس بالزمن مما يؤدي للإحساس المزعج بانعدام الزمن. أما الذاكرة القريبة والتركيز الانتقائي فيصبحان ضيقين. تنسى بداية الجملة قبل إكمالها ويصبح الشخص قابلاً للإيحاء ويسهل صرفه أو إلهائه.

أما الاختبارات النفسية: أي الحساب العقلي، وإبدال الأرقام بالعلامات واختبارات المتابعة كلها فتظهر ضعف هذه المهارات وقد تترافق بالشعور بالبصيرة العميقة والحقيقة. قد يستمر الخلل في الذاكرة لأسابيع بعد الإقلاع عن تناول العقار.

يصبح التركيز غير فاعل بمجرد ضعف الذاكرة، لأن الأشكال الحالية للانتباه لا يتم تذكرها. مع هذه الحالة يقل الإحساس بالخطورة أو العواقب.

إن المدهش واللافت للانتباه في هذه الظاهرة، أنها تكون كموجات متقطعة تؤثر في المزاج وفي الانطباع النظري، والإحساس بالزمن والإحساس بالأبعاد وبوظائف أخرى.

إن الآثار المرغوبة للكانابينويدات، كغيرها من مُحدثات الهلوسة، لا تعتمد على توقعات المستخدم والجرعة فقط ولكن تعتمد أيضاً على الوسط الاجتماعي والشخصية وقد تحدث للفرد تجارب عبقرية أو إلهامية. مثال ذلك حشيشة فودج⁴⁰ Haschich Fudge.

"ما يمكن أن ينزعه أي أحد في يوم مطير. هذا هو طعام الجنة الشفق" النشاط والخفة" وعواصف متألفة من الضحك وأحلام اليقظة الشاطحة وامتداد شخصية الفرد في عدة

⁴⁰ من كتاب الطهي (الطبخ) لمؤلفه Alice B Toklas Michael Joseph، 1954، لندن. كان المؤلف رقيقاً إلى Gertrude ("الورد هو الورد" Stein (1874 - 1946).

اتجاهات في وقت واحد - هذه جميعها متوقعة برضى تام. إن أي شيء قامت به القديسة تريزا⁴¹ تقريباً يمكن أن تقوم به بصورة أفضل".

ولكن هذا لا يمكن التعويل عليه.

قد تكون الآثار مزعجة لاسيما عند الأشخاص الذين ليس لهم خبرة وخصوصاً الشعور بانعدام الزمن وفقدان التحكم في العمليات الذهنية. قد يصل الشعور بعدم الارتياح في بعض الأوقات إلى حالة كرب واضطراب شديد مع استرجاع الهلوسات التي مرت به مسبقاً، ومثال ذلك LSD. هناك أيضاً ولاسيما في حالة المستخدم بصورة متكررة، نزعة للتفكير الزوراني paranoid (جنون العظمة أو الارتياب). يؤدي الاستعمال العالي أو المتكرر لحالة ذهانية، ويمكن لهذه الحالة أن تزول سريعاً عند استخدام الحشيش لفترات وجيزة ولكن بصورة بطيئة في حالة الاستخدام الكثير. توحى البيئات إلى أن الاستعمال المزمّن قد يُورث الفُصام عند الأفراد المستعدين.

ينتهي تأثير الجرعة الحادة بنعاس ونوم. ويزعم أن الوفاة لم تحدث.

التحمل Tolerance، يحدث التحمل مع الاستخدام الكثير المستمر مع ظهور مُتلازمة السَّحب (الاكتئاب والقلق واضطراب النوم والرجفان وأعراض أخرى). يجد العديد من مستخدمي الحشيش صعوبة في الإقلاع عنه. وفي دراسات على القروء التي تناول الحشيش بنفسها وجد أن الاستخدام العفوي أو التلقائي لا يحدث، ولكن بمجرد استعمال الدواء يظهر على القروء سلوك البحث عن الحشيش، يوجد أشخاص يتحملون عقار LSD أو الأفيونيات نتيجة للاستخدام المتكرر بطريقة طبيعية مع الحشيش ولكن يبدو أن هنالك تحمل مشترك بين الكانابينويدات والكحول.

متلازمة انعدام الدافع Amotivational syndrome. يدل هذا المصطلح على حالة غير واضحة تماماً، وتتراوح ما

بين الشعور بعدم الارتياح والإحساس بكون الشخص غير فاعل وحتى الوسن (نعاس) الشديد مع السلبية في المجتمع والتدهور. ويصعب الحكم عما إذا كانت الخلال traits الفردية والرفض العقلاني للحضارة التكنولوجية لها علاقة بالموضوع. وفوق ذلك فإن إمكانية انعكاس الحالة وعلاقتها مع استخدام الكانابينويدات والتعرف عليها من قبل مستخدمي الحشيش يحتم تذكرها.

الكانابينويدات والمهمات الحاذقة Cannabinoidis and

skilled tasks، مثال ذلك قيادة السيارة. يتدهور الأداء العام بشقيه الحركي والنفسي عند الشخص الساذج بصورة أكبر من الذي له خبرة. قد تكون الآثار شبيهة لما يحدث في حالة الكحول، ولكن التجارب التي لا يعلم الأشخاص أنهم يخضعون لها (ولذلك لا يقومون بالتعويض فيها طواعية) يكون القيام بها صعباً كما في حالة الكحول. يدعي بعض العلماء أن الآثار طفيفة ولكن وُضعت النظرة هذه في الإطار التالي من أحد المعلقين⁴²: كيف يشعر هؤلاء العلماء إذا أُخبروا أن قائد الطائرة التي ستنقلهم لمؤتمر علماء النفس قد تناول سيجارة القنب الهندي (الحشيش) أو سيجارتين قبل إدارة المحركات.

الآثار الأخرى Other effects يُحدث الحشيش عند تناوله عن طريق التدخين أو بالفم احمراراً في مقلة العين (السبب الرئيسي هو توسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم مع الجرعات الكبيرة)، يُحدث الحشيش أيضاً الاضطراب في المشي (ولاسيما الحركات الدقيقة). كما يُحدث سعال المدخنين المعتاد وينقل للمدخن كمية من القطران أكثر مما ينقل من سيجارة التبغ وفي التجارب على الحيوانات فإن قطران الحشيش له قدرة قطران التبغ نفسها. عادة ما تزداد الشهية للأكل.

تحدث الكانابينويدات تشوهات خلقية في الحيوانات ولكن لم يبرهن على هذا الأثر في الإنسان مع وجود ضعف في نمو الجنين مع الاستخدام المتكرر.

الدور العلاجي A therapeutic Role اقترح استخدام

⁴¹ لوحظت قدرة القديسة تريزا (1515 - 82) St Teresa of Avila المُنَوَّمَة levitation [حوض لمرضى الحروق لتعويهم وتقليل الضغط على المناطق المحروقة في أجسامهم].

⁴² الدكتور Dr G Milner.

"أما الرحلة السيئة" للمريض فتكون بسبب تناول المريض لجرعة كبيرة من مضادات المسكارين الطبيعية أو المُخلقة ويفضل الديازيبام بصفة خاصة أو أي مضاد للذهان ليس له إلا تأثير ضئيل مضاد للمسكارين، مثلاً، هالوبيريدول Haloperidol. إن جرعة من مضاد للكولين إستراز Amticholinesterase لها القدرة على دخول الجهاز العصبي المركزي (فيزوستيغمين أو تاكرين tacrine, Physostigmine) يكون مفيداً في حالة التفاعل الوخيم لمضادات المسكارين.

المنبهات Stimulants

الكوكايين COCAINE

إن استعمال الكوكايين منتشر وهو ممارسة قديمة وسط المزارعين في أمريكا الجنوبية، إذ يمضغون أوراق النبتة مع الجير لتحرير القلواني (كوكايين). ويدعى بأنه يزيل الإرهاق والجوع الناشئ عن مرض المرتفعات في الانديز الذي يظهر على السكان المحليين حتى عند سفرهم بالسيارة أو أي وسيلة مواصلات أخرى سريعة، وأيضاً للحصول على حالة نفسية سارة من الانقلاب أو الانكفاء الداخلي.

يقال بأن مضغ أوراق نبات الكوكا يحدث قوة تحمل لافئة للنظر ولكن ليس هنالك ما يدعم هذا القول من ناحية علمية. بُنيت لجنة تقصي الحقائق التابعة للأمم المتحدة بوجود اعتماد dependence نفسي ولا يوجد أي اعتماد بدني. وبيّنت كذلك أن استخدام هذه الأوراق أدى إلى الإعياء وليس العكس، ودعم الحظر التدريجي لمصلحة المجموعات السكانية ذات العلاقة. ولكن ما كان (أو ما زال حتى الآن) ظاهرة مقبولة للمجتمعات القديمة المستقرة تحول الآن إلى عمل إجرامي كبير، ليس لمضغ الأوراق ولكن للتصنيع والتصدير للكوكايين النقي لإمداد المجتمعات غير السعيدة، والغنية، إذ يشكل استخدامهم مشكلة اجتماعية تصعب السيطرة عليها من قبل هذه المجتمعات المتقدمة اقتصادياً، ولا تستطيع كذلك التحكم في طلبه واستيراده، وتنشد القضاء على الكوكايين في مصدره، أي في مجتمعات المزارعين الذين

الحشيش لعلاج العديد من الحالات التي تتضمن الألم المزمن والصداع النصفي (الشقيقة) والفرط التشنجي في التصلب المتعدد أو في إصابة النخاع الشوكي وعدم انتظام الحركات وزيادة الشهية للأكل للمصابين. بمتلازمة عوز المناعة المكتسب (إيدز) وأيضاً لعلاج الغثيان والقيء. خلصت إحدى الدراسات التي أجريت في السبعينيات⁴³ من القرن الماضي إلى أن الكانابينويدات ليست أكثر فاعلية من الكوديين في علاج الألم الحاد أو المزمن. وخلصت دراسة أخرى أجريت في السبعينيات (1970s) أن الكانابينويدات تحمي من الغثيان والقيء المحرضين بالمعالجة الكيميائية، لكن هذه الدراسة كانت قبل طرح مناهضات مستقبلات السيروتونين (وهذه لها فاعلية عالية)⁴⁴. وتجري الآن تجارب سريرية ستوضح القيمة العلاجية لكل أنواع الكانابينويدات وآثارها الضائرة ومقارنتها بالأدوية الأخرى وبالمعالجات من دون أدوية.

تدبير التفاعلات الضائرة

MANAGEMENT OF ADVERSE REACTIONS

يمكن تدبير التواب (episodes) الخفيفة وحتى الخطرة (الرحلات السيئة) بإعادة الثقة بما في ذلك "تهدئة المريض بالكلام" وبالملاسة (الإمساك بيده) (حالة LSD والميسكالين). والهدف مساعدة المرضى لربط تجاربهم بالواقع وتقدير أن التجربة النفسية قد أحدثها الدواء وسوف تخف. ولأن الذاكرة القريبة متعطلة فقد يستغرق العلاج وقتاً طويلاً، لأن المعالجين لا يمكن أن يتغيبوا خوفاً من الانتكاسة، ولكن مع دواء فنسيكلدين Phencyclidine قد يأتي هذا التدخل بنتيجة عكسية (تنبيه مفرط). ولذا يفضل إعطاء الديازيبام Diazepam أو الهالوبيريدول Haloperidol لتهدئة كل الأشخاص القلقين أو المهتاجين. يمكن بالتهدئة إعادة الوضع النفسي قبل المرض وبسرعة.

⁴³ Campbell FA et al 2001 Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A systematic review. British Medical Journal quantitative 323: 13 – 16.

⁴⁴ Tramer MR et al 2001 Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting quantitative systematic review British Medical Journal 323: 16 – 20.

يعتمدون عليه في تدبير معيشتهم. وعندما قضي على مزارع الكوكا أصاب السكان المحليين الحرمان الاقتصادي، وخسروا استعماله التقليدي الذي كان يواسي حرمانهم.

يستخدم الكوكاين (يعرف بالثلج) كسعوط (snuff) أو يبلع أو يدخن أو يُعطى بالوريد. يُتناول للحصول أنباً على الشفق (الخفة والنشاط) القوي والذي يعقبه عادة وفي دقائق عدم ارتياح. وهذا يؤدي لاستخدام متكرر (كل 10 - 45 دقيقة) في "الجولات runs" التي عادة ما تستمر لمدة 12 ساعة. يعقب انتهاء الجولة الصدمة، وعدم الارتياح والهباج، والنعاس الذي لا يقاوم، ويؤدي للنوم لساعات أو أيام. وبعد الصدمة قد يحدث الاكتئاب وتقل القدرة على تجربة السرور (عدم الانسراح أو فقد اللذة anhedonia) أياماً إلى أسابيع.

إن الاعتماد النفسي مع النزعة القوية للبحث عن العقار يكون مميزاً للحالة حتى مع الاستخدام لفترة وجيزة أما الاعتماد البدني فقليل أو معدوم. يحدث تسرع المقاومة Tachyphylaxis والتحمل الحاد.

تُمة تشابه في الآثار النفسية بين الكوكاين والأمفيتامين (الشفق والإثارة) لكن ضعيفة، وهي تحدث بسبب حصار قُبط الدوبامين Dopamine في مشابك synapses الجهاز العصبي المركزي مما يؤدي لزيادة تركيزه في المستقبلات وإحداث الشعور المميز (بالعلو).

يؤدي الاستخدام عبر الأنف لانقباض أوعية الأغشية المخاطية وفقدان حاسة الشم ويؤدي في النهاية إلى نخر الأنسجة وثقب جدار الأنف.

يحول التدخين هيدروكلوريد الكوكاين غير الطيار إلى المادة الطيارة القاعدية الحرة أو ما يعرف "بالفرقة Crack" (باستخلاص HCL بالقلوي)؛ يتم تبخيره بالحرارة للاستخدام (يؤدي للفرقة) في غليون مخصوص من الزجاج أو يمكن خلطه مع التبغ في السيجارة. يسمح الاستنشاق مع حبس النفس بامتصاصه في الرئتين وبسرعة تماثل الحقن الوريدي. يؤدي لشفق عارم ويصبح الفم والبلعوم مخدرين.

يعطي الاستخدام بالوريد التأثير السريع المتوقع (الخطبة

Kick، الومضة Flash، الهجمة Rush). قد يخلط الكوكاين مع الهيروين (الكرة السريعة).

يُستقلب الكوكاين عن طريق إنزيم الاستراز esterases في البلازما والعمر النصف للكوكاين هو 50 دقيقة.

الجرعة الزائدة Overdose. إن تناول مثل هذه الجرعة شائع بين المستخدمين (يذكر حوالي 22% من المستخدمين بشدة أنهم فقدوا الوعي). أما الشفق والإثارة المرغوبتان فتتحولان إلى خوف حاد مع ظهور أعراض ذهانية هي: احتلاجات، وارتفاع ضغط الدم، والنزيف، وتسارع ضربات القلب (خفقان)، وعدم انتظام ضربات القلب، والارتفاع الشديد في درجات الحرارة، وانقباض أوعية القلب الدموية (يظهر وكأنه متلازمة القلب الحادة مع الألم بالصدر واحتشاء عضلة القلب). قد تحدث هذه الأعراض مع فقدان حاد في وظيفة البطين الأيسر. يجري العلاج حسب الأعراض (مع معرفة آلية العمل): يعطى الهالوبريدول (وليس الكلورومازين) لعلاج الاضطراب النفسي، والديازيبام للتشنجات، وموسع الأوعية الدموية مثال محصرات قناة الكالسيوم لعلاج ارتفاع ضغط الدم. وثلاثي نترات الغليسرين لعلاج إقفار عضلة القلب Ischaemia، (ولكن ليس محصرات مستقبلات الأدرينالين بيتا) والتي تزيد من خطورة انقباض الأوعية الدموية التاجية للقلب والتي يحدثها الكوكاين. يعيق استخدام الأم للكوكاين نمو الجنين ولكن التشوهات الخلقية غير مؤكدة.

الأمفيتامينات AMFETAMINES

الأمفيتامين كان له مستعملين متعددين. أما الآن فقد أهمل استعماله للاكتئاب أو لتقليل الشهية، وإن استعماله في الرياضة يُعد مُعاقرة (سوء استعمال abuse) للرياضيين. تُمة اهتمام وقلق من استعمال الأمفيتامينات بطريقة غير مشروعة وهذا الاستعمال واسع جداً.

آلية الفعل Mode of action. يعمل الأمفيتامين على تحرير الأدرينالين (نورإبينيفرين) المخزون في نهايات الأعصاب في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. وكما في كل الأدوية

التي تعمل على الجهاز العصبي المركزي فإن الآثار النفسية تختلف باختلاف المزاج والشخصية والبيئة المحيطة وكذلك الجرعة.

يشعر الأشخاص بالشمق ويتأخر الشعور بالإعياء. مع أن الأداء البدني والذهني قد يتحسن ولكن هذا لا يعتمد عليه، يشعر الأشخاص بثقة ويظهرون مزيداً من المبادرة ويبدون أكثر قناعة بأداء أكثر سرعة ولكنه متدنٍ في دقته. وبالمقابل قد يكون هنالك قلق وشعور بالعصبية والتوتر البدني ولاسيماً بالجرعات الكبيرة، ويصاب الأشخاص بالرُعاش والارتباك، ويشعرون بالدوار. ويبدو الوقت وكأنه يمر بسرعة. يحدث الأثر المحاكي للودي Sympathomimetic على القلب الخفقان وقد يزيد عدم الارتياح والشعور بالخطر. يزيد الأمفيتامين من استهلاك الأوكسجين المحيطي، مع تقبض الأوعية وزيادة الضرر والتلملل ويؤدي لارتفاع درجة الحرارة في حالة الجرعة الزائدة، ولاسيما إذا قام الشخص بأي تمرين جسماني (بدني).

الاعتماد Dependence. يحدث الاعتماد للأمفيتامين ومثيلاته من محاكيات الودي Sympathomimetic، وهو أساساً اعتماد نفسي ولكن هنالك متلازمة امتناع، مما يوحي بوجود اعتماد وتحمل بدني.

يحدث الاعتماد الخفيف للأمفيتامين الموصوف طبيّاً عموماً عند الأشخاص ذوي الشخصية المزعزعة، والمصابين بالاكتئاب أو الإعياء، والنساء المتوحديات. ولقد اتجه المراهقون في الستينيات (1960s) من القرن الماضي إلى الاستخدامات العرضية ليعزلوا مستيقظين للبقاء في حالة الهزل والمزاج ثم للمساعدة في التغلب على التحديات التي تكون عادة في ذلك الطور من الحياة، وللأسف فإن الأدوية توفر حلاً مؤقتاً لتفادي تلك التحديات أو تأخيرها، وتؤخر أكثر مما تساعد في التقدم نحو النضج.

بالإضافة للاستعمال الفموي، فإن الإعطاء بالوريد مستخدم (مع الإحساس الممتع "الومضة flash" كما يحدث مع الأفيونيات). يؤدي الاعتماد الوخيم إلى تغييرات في السلوك وهلوسات وحتى الذهان ويمكن علاجه

بالهالوبيريدول Haloperidol. يتصاحب الامتناع بنعاس ونوم ورغبة في الأكل و يترافق في بعض الأحيان مع اكتئاب شديد مما يؤدي لرغبة جاححة لمعاودة استخدام العقار.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. العمر النصفي للأمفيتامين 12 ساعة، ويمتص سريعاً بكل الطرق المعتادة، وي طرح دون تغيير عبر البول. يعتمد الافراغ البولي على (الباهاء PH؛ لما كان مادة قاعدية، فيكون الإطراح أكبر في البول الحمضي).

التأثرات Interactions هي حسب التوقع من آلية عمل الأمفيتامين ومثال ذلك: معاكسة خافضات الضغط؛ ارتفاع الضغط الوخيم مع مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين MOAI ومُحصرات مستقبلات الأدرينالين بيتا.

التسمم الحاد Acute poisoning يتظاهر التسمم كاستثارة وكآثار محاكية للودي؛ قد تحدث التشنجات، وتظهر في حالة الاستخدام المفرط الحاد أو المزمن على الشخص حالة تشبه الفصام المصحوب بالنشاط الزائد مع الارتياح والهلوسة. يحدث ارتفاع درجة الحرارة مع عدم انتظام ضربات القلب وينتهي بالفشل القلبي الوعائي والوفاة. يجري العلاج بالكوربرومازين ومضاد ارتفاع ضغط الدم، مثلاً لابيتالول Labetalol عند الحاجة؛ تعطي هذه الأدوية التسكين وتحصر مستقبلات الأدرينالين ألفا وبيتا (ليس بيتا فقط) وبذلك لا يحتاج الشخص لتسريع الإطراح إلى محمّضات البول.

الجرعة المفرطة المزمنة Chronic Overdose قد تحدث حالة نفسية تحاكي الفصام، قد يحدث التهاب الأوعية الدموية في الدماغ والكلية وقد يكون ذلك بسبب إفراز الأمينات المقبضة للأوعية من الصفائح الدموية أو نهايات الأعصاب، قد يحدث ارتفاع وخيم في ضغط الدم نتيجة لالتهاب الأوعية الدموية للكلية.

تتضمن الأدوية التي لها بنية كيميائية قريبة من الأمفيتامين الديكسا أمفيتامين الذي يستعمل لعلاج النوم الذي لا يقاوم وفي علاج نقص الانتباه المتصاحب مع فرط النشاط (ADHD) Attention Deficit Hyperactivity

Disorder (انظر الفصل 19)، ميثيل فنيديات Methyl-phenidate الذي يستعمل لعلاج ADHD، التينا أمفيتامين tenamfetamine، فنتيرمين phentermine وثنائي إثيل بروبيون diethylpropion، والبيمولين pemoline.

مثيل زانثين (زانثينات)

METHYLBXANTHINES (XANTHINES)

الزانتينات الثلاثة الموجودة في النباتات الكافيين، الثيوفيلين والثيبرومين، وآثارها النوعية متشابهة ولكنها تختلف في الفاعلية.

- الشاي يحتوي الكافيين والثيوفيلين.
- القهوة تحتوي الكافيين.
- الكاكاو والشوكولاته تحتويان الكافيين والثيبروفين.
- جوز الكولا cola nut (مشروبات الكولا) يحتوي على الكافيين.

الثيبرومين ضعيف وليست له أي أهمية طبية.

آلية الفعل Mode of Action الكافيين والثيوفيلين هما أفعال معقدة ولم تتوضح بطريقة قاطعة، التي تتضمن تثبيط تأثيرات إنزيم فوسفوديستراز Phosphodiesterase. (الإنزيم الذي يكسر أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي AMP، انظر آنفاً) على توزيع الكالسسيوم داخل الخلايا وعلى الوظيفة أدرينالية الفعل. عند استعمال الثيوفيلين (في شكل أمينوفيلين) جنباً إلى جنب مع السالبتامول لعلاج الربو فإن تأثيره يضيف مزايا للقصة الهوائية ولكن يزداد الخطر على القلب.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics يختلف امتصاص الزانتينات بعد أخذها بالفم أو عن طريق المستقيم باختلاف نوع المستحضر المستعمل. وهو زائد عادة (>95%). يتفاوت استقلاب الكافيين بين الأفراد كثيراً ($t_{1/2}$ 2 - 12h). تُستقلب الزانتينات (أكثر من 90%) عن طريق إنزيمات الأوكسيداز ولها وظائف مختلطة، وعن طريق أكسداد الزانتين. (راجع الربو للمزيد من التفاصيل عن الثيوفيلين).

الأفعال على الإنجاز الذهني Actions on Mental Performance. الكافيين أكثر فاعلية من الثيوفيلين، لكن

يرفع كلاهما النشاط العقلي حيثما يكون أدنى من الطبيعي. ولكنهما لا يرفعانه فوق المعدل الطبيعي؛ تكون الفكرة أكثر سرعة ويحول التعب أو يتأخر ظهوره. تتفاوت الآثار على الأداء العقلي والبدني وفقاً للحالة العقلية والشخصية للفرد. يتقلص زمن رد الفعل، قد يسوء الأداء المتدني أكثر بسبب القلق الزائد. يمكن أن يحسن الكافيين أيضاً الأداء البدني في الأعمال التي تحتاج لمجهود بدني أكثر من مهارة (ألعاب القوى)، وكذلك في الأعمال التي تحتاج لمهارة أكثر من مجهود بدني (مراقبة الأدوات واتخاذ تدابير تصحيحية في جهاز تعديل مسار الطائرة). ليس معلوماً على وجه الدقة عما إذا كان التحسن يتضمن فقط إعادة الأداء لمعدله الطبيعي بعد أن ضعف نتيجة للإعياء أو الملل، أو إذا كان الكافيين يمكن الأفراد أيضاً من تحسين أدائهم الأقصى الطبيعي. قد تحدث الأدوية آثارها بتغيير القدرة البدنية والموقف العقلي.

لا توجد معلومات كافية حول الآثار على التحصيل الدراسي حتى يمكن تقديم نصيحة مفيدة للطلاب الذين يحضرون لامتحانات، ولكن يمكن مساعدة الأداء الفكري عندما يقل نتيجة للإعياء أو الملل. تختلف الآثار على المزاج كثيراً بين الأفراد وبحسب البيئة المحيطة والعمل باليد. يحدث الكافيين عموماً شعوراً باليقظة والسعادة والنشوة أو الابتهاج. وتأخر بداية الملل والإعياء وعدم التبه والنعاس.

الجرعة المفرطة Overdose تقلل الجرعة المفرطة بالتأثير الأداء (انظر أدناه). أما الجرعة المفرطة الحادة ومثال ذلك: الأمينوفيلين بالوريد (راجع الفصل 27) فقد تحدث الاختلاجات والانخفاض في ضغط الدم وعدم الانتظام في ضربات القلب والموت المفاجئ.

آثار أخرى Other Effects

تنشيط الجهاز التنفسي Respiratory Stimulation يحدث هذا التنشيط مع الجرعات الكبيرة.

النوم Sleep. يؤثر الكافيين على النوم عند الكبار أكثر من الصغار، يكمن ربطه بحقيقة أن الكبار يظهرون كميات كبيرة من الكاتيكول أمين في الجهاز العصبي أكثر من

الحقن بطيئاً لتفادي حدوث ذروة تركيزات عابرة تعادل إعطاء جرعة مُفرطة.

العضلة الملساء Smooth Muscle (غير عضلة الأوعية الدموية التي نوقشت مسبقاً) ترتخي. والاستعمال السريري الهام لهذا التأثير هو في حالة انسداد المسالك الهوائية القابلة للعكس (الربو)، عندما يكون مفعول الثيوفيلين إضافة مفيدة جداً للعلاج.

الكلى Kidney. يحدث إدرار البول عند الأشخاص الطبيعيين نتيجة لانخفاض إعادة الامتصاص الأنوبيسي لأيون الصوديوم، ويشبه مفعول الثيازيد Thiazide ولكنه أضعف.

آثار متفرقة Miscellaneous Effects. يزداد إفراز المعدة بالكافيين عندما يعطي كقهوة (وأيضاً بالقهوة المنزوعة الكافيين) أكثر من الكافيين وحده ويزداد معدل الاستقلاب الأساسي قليلاً (راجع العضلات الهيكلية أعلاه).

مستحضرات الكافيين والثيوفيلين واستعمالها

Preparations and uses of Caffeine and theophylline

الأمينوفيلين Aminophylline. المستحضر المفيد عموماً هو الأمينوفيلين الذي يُعد ذواباً وملحاً مخزناً لثيوفيلين مع ثنائي أمين الإثيلين ethylemediamine (راجع الربو).

أدت المحاولات التي أجريت لجعل المستحضرات غير مخرشة ويمكن تناولها بالفم إلى ثيوفيلينات كولين ومشتقات أخرى متعددة. إن المستحضرات مستديرة الإطلاق Sustained Release مريحة للذين يعانون من الربو، ولكن لا يمكن افتراض أنها متكافئة حيويًا Bioequivalent. ويجب أن يعتمد الاستعمال المتكرر على منتج محدد. تتوافر التحاميل أيضاً. يستعمل الأمينوفيلين في:

• **الربو Asthma:** في حالة الربو الوجيه (يعطى بالوريد) عندما تفشل ناهضات مستقبلات الأدرينالين بيتا في إعطاء استجابة كافية وفي حالة الربو المزمن لتوفير توسيع القصبات.

• **الفشل الحاد للبطين الأيسر Acute left Ventricular Failure**

• **انقطاع النفس عند الولادة Neonatal apnoea**

الصغار. تتأخر بداية النوم (خفاء النوم)، وتزداد الحركات الجسدية ويقل الوقت الكلي للنوم مع زيادة عدد حالات الإيقاظ. لا يحدث التحمل لهذا الأثر كما يظهر من توفير قهوة خالية من الكافيين⁴⁵.

العضلات الهيكلية Skeletal Muscles. يزداد الاستقلاب مما يؤدي جزئياً إلى تعزيز أداء الرياضيين المذكورين أعلاه. ثمة تحسن جوهري في وظيفة عضلة الحجاب الحاجز في حالة مرض الرئمة الانسدادي المزمن C.O.P.D.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system

ينشط كل من الكافيين والثيوفيلين عضلة القلب مباشرة مما يؤدي لزيادة النتاج القلبي وازدياد ضربات القلب ويحدث أحياناً ضربات القلب المتبذبة أو المنتقلة والخفقان. يحدث هذا التأثير في معظم الحالات بعد الجرعة الوريدية فوراً ويستمر لمدة نصف ساعة. يسهم الثيوفيلين في تخفيف الفشل الحاد للبطين الأيسر. ثمة توسع في الأوعية الدموية المحيطية (وليس المركزية) للتأثير المباشر للأدوية على الأوعية الدموية، ولكن تنشيط المركز المغير للقطر الوعائي يميل لمعاكسة ذلك التأثير. أما التغيرات في ضغط الدم فلا يمكن التكهّن بها ولكن الكافيين 250 ملغ (جرعة واحدة) يسبب ارتفاعاً عابراً في ضغط الدم قدره 14/10 ملم زئبق عند الذين يتناولون القهوة عرضاً (وليس لها تأثير إضافي عند الذين يتناولونها بحكم العادة)؛ يمكن استخدام هذا التأثير على نحو مفيد عند المرضى الذين يعانون من فشل الجهاز العصبي المستقل الذين يظهر لديهم انخفاض في ضغط الدم بعد تناول الطعام (قد يكفي كوبان من القهوة مع الإفطار لليوم). أما عند الأشخاص الذين يتناولون القهوة عرضاً، فإن كوبين من القهوة (حوالي 160 ملغ كافيين) في اليرم يرفعان الضغط 5/4 ملم زئبق. قد يحدث ازدياد تدفق الدم في الشريان التاجي ولكن ازدياد عمل القلب يوازن ذلك في حالة الذبحة الصدرية.

عند إعطاء الثيوفيلين (أمينوفيلين) بالوريد، لا بد أن يكون

⁴⁵ تُعرف نُظُم الاتحاد الأوروبي مصطلح "منزوعة الكافيين decaffeinated" على أنها (حبّة) القهوة التي تحتوي 0.3% أو أقل من الكافيين (المحتوى الطبيعي هو 1 - 3%).

وأخفض في عطلة الأسبوع. قلماً يدرك معتادو تناول الشاي والقهوة طوعية أنهم يعانون من اعتماد خفيف على الكافيين.

الجرعة المفرطة المزمنة **Chronic overdose**. يحدث استهلاك القهوة الزائدة ولمدة طويلة قلقاً وضجراً ورعاشاً وأرقاً، وصداعاً وخوارج انقباض قلبية، وارتباكاً وقد يحدث الإسهال مع القهوة والإمساك مع الشاي. قد لا يتضح إذا لم يتم فحص خاص للعادات بما في ذلك مشروبات الكولا بالنسبة للأطفال. قد يستفيد حتى 25% من متعاطي القهوة الذين يشكون من القلق من تقليل تناول الكافيين. يمكن تعريف الشخص البالغ المصنّف كمستخدم مسرف بالشخص الذي يتناول أكثر من 300 ملغ/اليوم (4 كوب من القهوة المحضرة بالغليان لمدة طويلة تحتوي على 80 ± 20 ملغ كافيين) أو 5 أكواب من القهوة السريعة (تحتوي 60 ± 20 ملغ). المعادل من الشاي سيكون 10 أكواب يحتوي كل منها على 30 ملغ كافيين ومن مشروب الكولا 2 لتر. بصراحة فإن مشروبات الكافيين التي تحضّر حسب تذوق المستهلك أو البائع لابد أن تحتوي تراكيز متفاوتة جداً اعتماداً على مصدر القهوة أو الشاي والكمية المستخدمة وطريقة التحضير. وثمة اختلافات كذلك في تأثير القهوة على الأفراد المختلفين أو على الشخص نفسه في أزمان مختلفة.

تحتوي القهوة المنزوعة الكافيين حوالي 3 ملغ/كوب ويحتوي مشروب الكولا 8 - 13 ملغ كافيين/100 مل والكافكاو كمشروب 4 ملغ/كوب والشكولاته (الجامدة) 20 - 6 ملغ/30 غرام.

في الصغار **In Young People** إن تناول كميات كبيرة من الكافيين يعزى لما سوء السلوك عند الصغار والحد الأقصى المقترح لمشروبات الكولا هو 125 ملغ/لتر.

شحوم الدم Blood Lipids. إن تناول 5 أكواب من القهوة المغلية في اليوم يرفع تركيز الكوليسترول في الدم 10% ولكن هذا يحدث مع القهوة المصفاة. يخفض التوقف عن تناول القهوة تركيز الكوليسترول عند الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع الكوليسترول في الدم.

الكافيين Caffeine يستعمل الكافيين كمكون إضافي في أقراص المسكنات، 60 ملغ تزيد مفعول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وأيضاً كعامل مساعد في انخفاض ضغط الدم الناتج عن فشل الجهاز العصبي المستقل، وأيضاً لتعزيز امتصاص الإرغوتامين في حالة الصداع النصفي (الشقيقة).

المشروبات التي تحتوي الزانثين

XANTHINE - CONTAINING DRINKS

(راجع أعلاه كذلك)

إن تناول الزائد لمشروبات القهوة والشاي والكولا تجعل الشخص متوتراً وقلقاً. وعادة لا يعطى الأطفال الصغار الشاي أو القهوة اعتقاداً بأنهم أقل تحملاً لتأثير تنبيه الجهاز العصبي المركزي، ولكن مشروب الكولا، وخلافاً للمنطق، أفلت من هذا المنع. ويمكن إعداد قائمة كبيرة من الأمراض التي تحدث أو تزيد من حدتها للمشروبات التي تحتوي الكافيين ولكن ليس هنالك أي بيّنة تبرر أي تقييد عام. تتلف الجرعات الكبيرة من الكافيين في الحيوانات الصغيرات وتحدث تشوهات في الأجنة، ولكن الدراسات في الإنسان توضح أن الاستهلاك المادي لا يشكل أي اختطار. إن الدراسات الوبائية ليست قاطعة ولكنها توضح عدم وجود تأثير أو أن هناك تأثير ضعيف فقط. يزداد اختطار ($2 \times - 3$) الإصابة بمرض القلب التاجي عند مستخدمي القهوة بكثرة (بما في ذلك القهوة المنزوعة الكافيين) (< 4 كوب/اليوم).

التحمل والاعتماد Tolerance and Dependence. إن الاستعمال المنتظم وفي فترات قصيرة للمشروبات التي تحتوي الكافيين هي جزء من الحياة الاجتماعية الطبيعية وأن جرعة زائدة قليلاً أمر معتاد. يحدث التحمل القليل لآثار الكافيين (على جميع الأجهزة) أما أعراض الامتناع التي ترجع للاعتماد النفسي واحتمال الاعتماد البدني الطفيف، فتحدث عند الأشخاص الذين يتناولون القهوة عادة (5 كوب أو أكثر عند اليوم) وبعد 12 - 16 ساعة بعد آخر كوب وتتضمن: الصداع (يستمر إلى 6 أيام) والهيّاج والعصبية وهذه قد تحدث مع تغيير عابر في التناول مثلاً: مرتفع في العمل

المهوس. وكما هي الحال مع بعض الاعتمادات على العقاقير فإن الأشخاص قد يعطون أولوية لاحتياجاتهم للقات على حساب مسؤولياتهم الشخصية والأسرية والاجتماعية والاقتصادية. تأخذ زراعة القات مساحات واسعة من الأراضي الزراعية ومياه الري المحدودة.

الأدوية كمساعدات للجريمة

Drugs as Adjuvants to crime

استعملت الأدوية من أزمان سحيقة في جرائم السرقة والجنس ومثال ذلك: الأفيون والنباتات التي تحتوي مضادات المسكارين مثل الهوسين Hyoscine.

قام السيد ميشيل فن Finn صاحب صالون Lone Palm في القرن التاسع عشر الميلادي وفي شيكاغو بالولايات المتحدة الأمريكية باستخدام فتيات ليضمن أن زبائنه سيشربون المشروبات التي أضاف إليها مادة هيدرات الكلورال Chloral Hydrate والذين سُرقوا عندما فقدوا الوعي.

يستعمل حديثاً مادة كلونيدين Clonidine للغرض نفسه (بالتأكيد كان المسؤول طبيباً أو صيدلياً عن هذا الاختبار الفضولي ولكن يبدو أنه فعال). أصبح الضحايا مرتبكين ولا يقاومون بسبب التسكين Sedation ويحدث لهم بطء القلب وعدم انتظام ضربات القلب والرنح Ataxia والانخفاض في درجة الحرارة والانخفاض أو الارتفاع في ضغط الدم.

دليل القراءة الإضافية

GUID TO FURTHER READING

- Criqui M H, Ringel B L 1994 Does diet explain the French paradox? *Lancet* 344: 1719-1723 (A study of diet, alcohol and mortality from 21 affluent countries.)
Doll R et al 1994 Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *British Medical Journal* 309: 901-911
Doll R 1997 One for the heart. *British Medical Journal* 315: 1664-1668
Gawin F H, Ellinwood E H 1988 Cocaine and other stimulants: actions, abuse, and treatment. *New England Journal of Medicine* 318: 1173-1182
Green A R, Goodwin G M 1996 Ecstasy and neurodegeneration. *British Medical Journal* 312: 1493-1494

الرضع *Breast Fed Infants* قد يصبح الرضع أرقين ومحتاجين إذا تناولت الأم كمية كبيرة من القهوة. ولوحظ ازدياد ضربات قلب الجنين لدى الأمهات اللواتي يتناولن كميات كبيرة جداً من الكافيين (1.5 لتر من شراب الكولا في اليوم).

الجنسج Ginseng هو عبارة عن جذور نباتين من العائلة

نفسها (من الشرق)، باناكس جنسج *Panax ginseng* ومن سيريا، إليوثيوكس *Eleutherococcus senticosus* وهو يحوي مجموعة من المواد الفعالة (ginsenosides).

يُستخدم كمقو أو منشط منذ آلاف السنين. وفي الدراسات على حيوانات التجارب فإن الجنسج يضعف الوقت الذي يظل فيه الجرذ ساجحاً في الماء قبل أن يصاب بالإعياء؛ يبدو أنه له تأثيراً مضاداً للإعياء في اختبارات أخرى مع الجرذان (تسلق جبل يسير إلى الأسفل) ويزيد من النشاط الجنسي. ويزعم أن الجنسج في الإنسان يفيد الرياضيين ورجال الفضاء. (يقلل من الأخطاء الناجمة عن الإعياء)، ويقلل من الغياب الناجم عن أمراض الجهاز التنفسي عند عمال المناجم وعمال مصانع الحديد وسائقي الشاحنات. كان العساكر في الشرق يستخدمون الجنسج أثناء الحرب. على الرغم من الدلائل المتراكمة والاستخدام من قبل الجمهور، فإن الأطباء في الغرب مازالوا يشككون في جدوى هذا المنشط. ثمة عدد من الآثار الضائرة وتتضمن: التورم وارتفاع ضغط الدم والطفح الجلدي والإسهال والأرق الشديد وأعراضاً تشبه أعراض الأوستروجين - Like oestrogen

القات Khat. تحتوي أوراق نبتة القات *Catha edulis* على قلوانيات (كاثينين calhinine، كاثين cathine وكاثيدين Cathidine) وهي تشبه الأمفيتامين وتحدث آثاراً شبيهة لآثاره. تمضغ هذه الأوراق للحصول على أكبر كمية ممكنة من القلوانيات. ولقد كانت عادة مضغ القات محصورة في مساحات جغرافية تنمو فيها شجيرة القات (شبه جزيرة العرب والقرن الأفريقي) ولكن وسائل النقل الحديث مكنت التوزيع الأكثر انتشاراً. يصبح ماضغو القات (أكثرهم من الرجال) منتشدين وثرثارين ومثارين وأكثر حيوية حتى

- Nutt DJ 1996 Addiction: brain mechanisms and their treatment implications. *Lancet* 457: 31 (see also other articles in this series on pages 97, 162, 237, 301, 373)
- Raw M, McNeill A, West R 1999 Smoking cessation: evidence based recommendations for the healthcare system. *British Medical Journal* 318: 182–185
- Strang J, Witton J, Hall W 2000 Improving the quality of the cannabis debate: defining the different domains. *British Medical Journal* 320: 108–110
- Swift RM 1999 Drug therapy for alcohol dependence. *New England Journal of Medicine* 340: 1482–1490
- Hall W, Solowij N 1998 Adverse effects of cannabis. *Lancet* 352: 1611–1616
- Hollander J E 1995 The management of cocaine-associated myocardial ischaemia. *New England Journal of Medicine* 333: 1267–1272
- Lange R A, Hillis L D 2001 Cardiovascular complications of cocaine use. *New England Journal of Medicine* 345: 351–358
- MacAuley D 1996 Drugs in sport. *British Medical Journal* 313: 211–215
- Mendelson J H, Mello N K 1995 Management of cocaine abuse and dependence. *New England Journal of Medicine* 334: 965–972
- Ness R B et al 1995 Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *New England Journal of Medicine* 340: 333–339

INFECTION AND INFLAMMATION

Chemotherapy of infections

المعالجة الكيميائية للعدوى

الزهري (القرن السادس عشر)، واستخدام لحاء نبات السنكونا ضد الملاريا (القرن السابع عشر)، فإن تاريخ المعالجة الكيميائية الحديثة لم يبدأ إلا بعد أن لاحظ إرليخ¹ أن صبغة الأنيلين تصنع الجراثيم إنتقائياً في الشرائح المجهرية للأنسجة وقد تقتلها انتقائياً. وهو الذي اخترع كلمة "المعالجة الكيميائية" وكتب في عام 1906م:

(ولكي نستخدم المعالجة الكيميائية بطريقة ناجحة، علينا البحث عن مواد لها ألفة للطفيليات والمقدرة على قتلها أكثر من الأضرار damages التي تحدثه تلك المواد للمضيف. يعني هذا أنه ينبغي لنا أن نتعلم وأن نستهدف الكيماويات).

طور مضاد الملاريا الباماكوين pamaquin والمباكرين mepacrine من الأصباغ واكتشف في عام 1935 أول مركب سلفا علاجي sulphonamide له علاقة بصبغة برونوزيل Prontosil نتيجة لدراسة منهجية أجراها دوماك² Domagk أما النتائج التي تم التوصل إليها من مركبات السلفا العلاجية في علاج إنتان التَفَّاس (puerperal) والالتهاب الرئوي والسحائي فكانت مثيرة Drmatic وأحدثت ثورة في التفكير العلمي والطبي.

الملخص

تمثل العدوى المكروبية فئة رئيسية من الأمراض البشرية، وبعد التدبير الحاذق باستخدام مضادات المكروبات مهماً جداً. يستخدم مصطلح المعالجة الكيميائية في الأدوية لمعالجة العدوى الطفيلية. ويقصد بالطفيليات الفيروسات، والبكتيريا، والأوالي، والفطريات والديدان التي يتم القضاء عليها أو إبعادها دون التأثير على الثدي المضيف. يستخدم المصطلح ليشمل العلاج بالأدوية كلها والأدوية المخلقة كيميائياً وهو يزيل التمييز للأطباء والذي كان مستخدماً لفترة طويلة. ويستخدم هذا المصطلح اتفاقاً ليشتمل مداواة السرطان.

- تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات.
- كيف تعمل مضادات المكروبات.
- مبادئ المعالجة المثالية بمضادات المكروبات.
- استعمال الأدوية المضادة للمكروبات: الاختيار؛ التوليفات؛ الوقاية الكيميائية والمعالجة الكابتة الوقائية.
- المشكلات مع الأدوية المضادة للمكروبات: المقاومة، العدوى الانتهازية، تقنيع (masking) العدوى.
- أدوية الاختيار المضادة للمكروبات (الجدول المرجعي).

نبذة تاريخية HISTORY

تحتوي عدة مواد معروفة لدينا الآن على فاعلية علاجية ظلت مستخدمة من ماضٍ سحيق. إذ استخدم الإغريق نبات السرخس. والسرمق (نبات رجل الوز) كطارد للديدان. وعالج قدماء الهنود الجذام بنات شولموغرا Chaulmoogra ولقد استخدمت ولمبات السنين الفطريات Moulds لعلاج الجروح Wounds، وعلى الرغم من استخدام الزئبق لعلاج

¹ باول إيرليخ Paul Ehrlich (1854 - 1915)، هو العالم الألماني الذي كان رائد المعالجة الكيميائية chemotherapy واكتشف أول علاج للإفرنجي syphilis (arsphenamine = Salvarsan).

² Gerhard Domagk (1895 - 1964)، اختصاصي الباثولوجيا والباثولوجيا، الذي ألحَزَ اكتشافه أثناء عمله في ألمانيا. حائز جائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب لعام 1939، وكان عليه الانتظار حتى العام 1947 ليأخذ الميدالية الذهبية بسبب السياسة النازية في ذلك الوقت.

septicaemia الناتج عن الإصابة المزدوجة بالمكورة العنقودية و"العقدية" حدث تحسن مثير ولكن للأسف لم يستطع مصنع البنسلين (مختبر علم الأمراض في تلك الناحية) أن يفي بالطلب المتزايد (يستخلص البنسلين من أبوال المرضى ويعاد حقنه). نفذ المستحضر واستسلم المريض للإنتان. أوضحت التطورات اللاحقة بصورة قاطعة الفاعلية العلاجية الكبيرة للبنسلين.

تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات

Classification of antimicrobial drugs

يمكن تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات بناءً على نوع المكروب المستخدمة ضده وتنتج في هذا الكتاب النسق التالي:

- مضادات الجراثيم.
- مضادات الفيروسات.
- مضادات الفطريات.
- مضادات الأولي Antiprotozoal
- مضادات الديدان.

ثمة عدد قليل جداً من مضادات المكروبات لها فاعلية مفيدة على أنواع مختلفة من هذه المجموعات. مثلاً يثبط الميترونيدازول نمو الجراثيم غير الهوائية مثل. المطثية الحاطمة *Clostridium performers* وكذلك بعض الأولي التي تعتمد على مسالك استقلابية غير هوائية (مثل: المشعرة المهبلية *Trichomonos vaginalis*).

تصنف مضادات المكروبات عموماً إلى:

- كابح الجراثيم *Bacteriostatic* وهي المضادات الحيوية التي تعمل أساساً على كبح تكاثر الجراثيم مثل أدوية السلفا والتتراسيكلين والكلوأمفينيكول.
- مبيد الجراثيم *Bactericidal* وهي المضادات الحيوية التي تعمل أساساً على قتل الجراثيم، مثل البنسيلينات والسفالوسبورينات والأميوغلوكونازيدات والأيزونيازيد والرفامبين.

لا تستخدم هذه التصنيفات بكثرة في الممارسة الإكلينيكية (السريية) الحديثة لأن هذا التصنيف كان اعتباطياً لأن معظم

اكتشف فلمنج³ Fleming في عام 1928 م بالصدفة مقدرة فطر البنيسيلينيوم على تثبيط نمو الجراثيم. وقام كل من فلوري⁴ وشين⁵ Florey and Chain في عام 1939 بإجراء تجارب أكاديمية لاستقصاء فعالية المضادات الحيوية (أي المواد التي تفرزها المكروبات microorganism⁶ والتي تؤثر على نمو عضويات دقيقة أخرى أو تواتر على حياتها). قام العالمان بتحضير البنسلين وأكدوا خلوه من السمية⁷.

وعند إعطاء المستحضر لرجل شرطة مصاب بإنتان الدم

³ ألكساندر فلمينغ Alexander Fleming (1881 - 1955). بحث سنوات عن المواد المضادة للجراثيم غير الضارة للبشر. حقق إنجازاته عن البنسلين في مستشفى القديسة ماري، لندن.

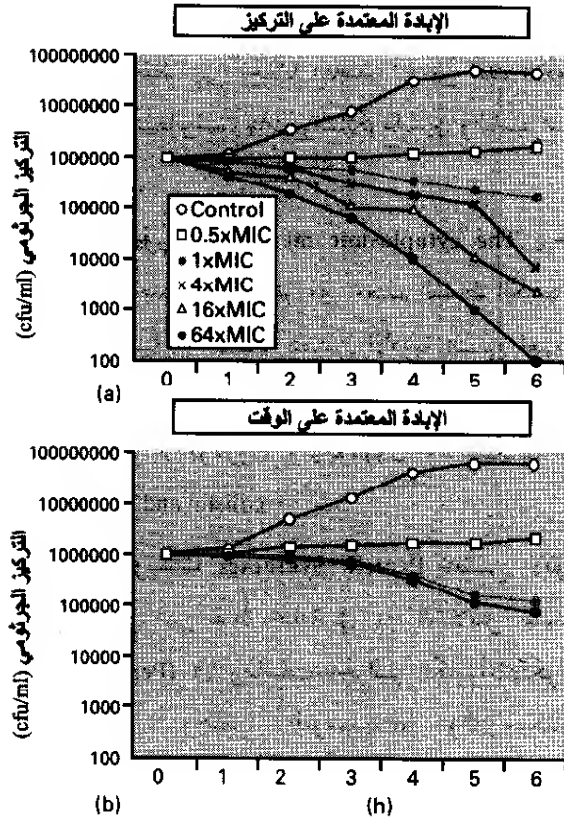
⁴ Heward Walterr Florey (1929 - 1969)، أستاذ الباثولوجيا في جامعة أكسفورد.

⁵ Ernest Boris Chain (1906 - 79). اختصاصي الكيمياء الحيوية. شاطر فلمنج Fleming وفلوري Florey وشين Chain حائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب عام 1945.

⁶ ينبغي أن يشير التعريف حصرياً إلى المواد المناهضة (الضادة) في محلول مُخَفَّف لأنه لا بد من استبعاد المواد الاستقلابية الشائعة والمتنوعة كالكحول وبيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide. يُعدّ المصطلح "مضاد حيوي antibiotic" شائع الاستخدام الآن للأدوية المضادة للمكروب antimicrobial عموماً، ويُعدّ الاعتراض على ذلك مجرد حذقة. فالويم، يُعدّ الكثير من المضادات الحيوية antibiotics الشائعة الاستخدام إما مُخلِّقاً على نحو كامل أو مُنتِجاً بتعديل كيميائي كبير للخصائص الناتجة طبيعياً. ولذا ربما يكون "العامل المضاد للمكروب antimicrobial agent" مُصطلحاً أكثر مضبوطية، ولكن هذا المصطلح "المضاد الحيوي antibiotic" أشيع استخداماً بكثير.

⁷ كانت أهمية هذا الاكتشاف لأمة تخوض الحرب في تلك السنين، ولكن كان ذلك الوقت، أي تموز 1940 July، غير ملائم، إذ كان الغزو مخيفاً. كان الشعور آنذاك مرئياً بوساطة القرار المؤكّد، بوصول القوات الغازية مع الوقت إلى أكسفورد، وتحطيم السجلات الضرورية وأدوات صنع البنسلين على نحو متعمّد؛ كان من الواجب حفظ الذرية strain المنتجة لِعَقْنِ المكتسبة Penicillium mould سريعاً بوساطة عدد من العاملين الرئيسيين الذين يُلطِّحون smearing أبواغ spores العَقْنِ mould في بطائن linings ملابسهم الاعتيادية حيث يمكن أن تبقى هاجمة dormant ولكنها حيّة لسنوات؛ فأى فرد من الفريق يهرب escaped مرتدياً الملابس الصحيحة يمكنه استخدامها لبدء العمل مرة ثانية (Macfarlane G 1979 Howard Florey, Oxford).

المضاد الحيوي الذي يحدث تأثيراً يعتمد على الزمن يظهر إبادة للجراثيم ولكن ليس هناك فرق بين $1 \times \text{MIC}$ و $64 \times \text{MIC}$. أما المضاد الحيوي الذي يظهر تأثيراً يعتمد على التركيز فإن التأثير القاتل يزداد بزيادة التركيز.



الشكل 1.11: نجاعة مضادات الميكروبات: أمثلة على الإبادة المعتمدة على التركيز والمعتدلة على الوقت (انظر النص)
cfu = وحدة مكوّنة للمستعمرة

كيف تعمل مضادات الميكروبات

How antimicrobials act

يجب التذكر أنه قلماً تكون الأدوية هي الوسائل الوحيدة للشفاء ولكن تعمل سوياً مع المقاومة الطبيعية للجسم. تعمل مضادات الميكروبات في مواقع مختلفة في الميكروب المستهدف كما يلي:

جدار الخلية **The cell wall** يعطي هذا الجدار الجرثومة شكلها ويوفر لها الحماية من الضغط التناضحي المنخفض في البيئة المحيطة. تكتنف عملية تكاثر الجرثوم تكسير الجدار

كائنات الجراثيم يمكن إظهارها على أنها مبيدات ضمن تراكيز عالية أو تحت ظروف حضانة معينة وضد بعض أنواع الجراثيم.

تعمل مبيدات الجراثيم بسرعة وبصورة فعالة جداً على كائنات دقيقة تنقسم بسرعة. ولذا فإن كايح الجراثيم قد يحمي الجرثوم من أثر المبيد بتقليل الانقسام. قد يكون لهذا التضاد المتبادل بين مضادات الجراثيم أهمية إكلينيكية (سريرية). ولكن الأمر معقد نسبة للعوامل المتعددة والمتغيرة التي تحدد فاعلية المضاد في موقع العدوى. إن الاختبارات خارج الجسم الحي للتأثير أو التضاد على الجراثيم قد تكرر هذه الحالات عن بعد فقط.

لعله من المهم، أكثر من كون المضاد كايحاً أو قاتلاً خارج الجسم، التعرف على كون التأثير المضاد للجراثيم يعتمد على التركيز *Concentration dependent* أو الوقت *Time-dependent*. ومثال المجموعة الأولى هي مركبات الكينولون *quinolones* والأمينوغليكوزيدات *aminoglycosides* والتي يكون فيها المردود مرتبطاً بأعلى تركيز للمضاد الحيوي الذي يتحقق في موقع الإصابة وعلاقته بأقل تركيز ضروري لتثبيط نمو الجرثوم (التركيز المثبط الأدنى MIC). تحدث هذه المضادات تثبيطاً لنمو الجراثيم لمدة طويلة (أثر ما بعد المضاد الحيوي) (PAE) وتجمع النمو حتى إعطاء الجرعة التالية. وبالمقابل، فإن المضادات الحيوية مثل مركبات البيتا لكتام والماكروليدات *Macrolides* لها أثر ما بعد المضاد الحيوي متواضع وتظهر آثارها ضد الجراثيم اعتماداً على الزمن، ولذا فإن تركيزها يجب أن يظل أعلى من التركيز المثبط الأدنى (MIC) في معظم الوقت ما بين الجرعات (انظر الشكل 1.11).

يظهر (الشكل 1.11) نتائج تجربة استخدمت فيها مزرعة جرثومية في مرق *Brothculture* تحتوي حوالي 10^6 جرثوماً في ملي لتر واحد عُرضت لتركيزين من المضاد الحيوي أحدهما يعتمد على التركيز والآخر يعتمد على الزمن. والسلسلة الشاهدة أحدها لا يحتوي مضاداً حيوياً والآخر يحتوي (تضاعفياً) على تراكيز تتراوح بين 0.5 إلى $64 \times \text{MIC}$ المثبط الأدنى (MIC). وبعد حضانة لمدة 6 ساعات فإن

وامتداده ويمنع اعتراض هذه العمليات الجرثوم من مقاومة الضغط التناضحي Osmotic pressure ويؤدي لانفجار الخلية. ولما كانت خلايا الكائنات العليا، مثل الإنسان، لا تحتوي على هذا النوع من الجدار فإن المضادات التي تعمل على جدار الجرثوم تكون انتقائية بصفة خاصة. ومن الواضح أن الأدوية فعالة فقط على الخلايا النامية. تتضمن هذه الأدوية البنسلينات والسيفالوسبورينات والفانكوميسين والباسيتراسين والسيليكوسيرين.

الغشاء الهولي The cytoplasmic membrane يوجد الغشاء داخل جدار الخلية وهو مقر معظم النشاط الكيميائي الحيوي في الخلية الجرثومية. تتضمن الأدوية التي تعترض هذه الوظيفة: البوليبيبات (نيستاتين وأمفوتريسين) والأزولات (فلوكونازول، إتراكونازول وميكونازول وبوليميكسينات) colistin and polymyxin B.

تخليق البروتينات Protein Syntheses تتضمن الأدوية التي تتداخل على نقاط مختلفة في بناء السلاسل الببتيدية (Peptide chains) في ريباسات الجراثيم الكلورامفينيكول، والإريثروميسين وحمض الفوسيديك، والتتراسيكلين، وأمينوغلوكونازيدات والكينوبريستين / د. الفوبريسين ولاينسزوليد.

استقلاب الحموض الأمينية Nucleic acid metabolism قد تتداخل الأدوية:

- مباشرة مع الدنا أي الحمض الريبي النووي المنزوع الأوكسجين في الجرثوم (DNA) أو تتداخل في تضاعفه أو ازدواجه مثل: الكينولونات والميترونيدازول أو مع الحمض النووي الريبي المرسال (mRNA) مثل الرفاميسين.
- بطريقة غير مباشرة على تخليق الحموض النووية، مثلاً، مركبات السلفوناميدات، والتري ميتوبريم.

مبادئ المعالجة الكيميائية المضادة للمكروبات

Principles of antimicrobial Chemotherapy

ينطبق العديد من القواعد التالية، على العلاج بالأدوية

عموماً، وهي المرشد للاستخدام الأمثل لمضادات المكروبات.

قم بالتشخيص Make a diagnosis قم بالتشخيص بطريقة دقيقة بقدر الإمكان، حدد مقر العدوى الجرثومية والكائن الحي المسؤول وحساسيته للدواء، يمكن تحقيق هذا الغرض بسهولة إذا أخذت العينات الإحيائية المطلوبة للمختبر قبل بدء المعالجة. إذ بمجرد إعطاء المضاد الحيوي، فإن عزل الجرثوم المسبب للمرض يتعذر، ويحتل مقره في العينات المأخوذة للتشخيص بجرثوم مقاوم للمضادات الحيوية والتي تحجب الجراثيم الحقيقية التي تحدث العدوى.

قم بنزع الحواجز المانعة للشفاء Remove barriers to cure تتضمن هذه الحواجز: عدم النزع الحر للخراجات وانسداد الجهاز البولي أو التنفسي ووجود قناطر وريدية ملوثة.

قرر ما إذا كانت المعالجة الكيميائية ضرورية حقاً Decide whether chemotherapy is really necessary تتطلب العدوى الحادة كقاعدة عامة معالجة كيميائية في حين أن العدوى المزمنة قد تحتاج لتدابير أخرى تكون أكثر أهمية في معالجتها. إذ لا يستجيب الخراج المزمن والتقيح مثلاً للمضادات الحيوية وحدها على الرغم من أن التغطية بالمضاد الحيوي قد تكون ضرورية إذا تم العلاج الجراح لتفادي انتقال العدوى أو انتشارها أثناء تحطيم حواجز الأنسجة. بل إن بعض العدوى الحادة يفضل معالجتها حسب الأعراض وليس عن طريق مضادات المكروبات. ولذا فإن احتظارات التفاعلات الضائرة للدواء عند الأفراد السليمين مسبقاً قد ترجح بالمزايا الإكلينيكية (السريية) المتواضعة التي تعقب العلاج بالمضاد الحيوي لالتهاب المعدة والأمعاء الذي يحدثه مكروب السالمونيلا أو التهاب الحلق الذي يحدثه مكروب العقدي (المكورة السبحية).

اختر أفضل دواء Select the best drug يكتنف ذلك مراعاة ما يلي:

- النوعية Specificity من المثالي أن تتناسب الفاعلية ضد المكروبات مع المكروبات المُعدية. أما الاستخدام غير المميز

والعلامات يحدث قبل استئصال المكروبات. وهذا محصور عموماً، في المرضى الذي لهم قابلية للعدوى الخاصة. ومثال ذلك: التهاب المسالك البولية عند النساء في الحمل. يجب إجراء الزرع بعد سحب العلاج الكيميائي طبعاً.

المعالجة الكيميائية الوقائية - Prophylactic Chemotherapy ينبغي أن تكون محدودة المدة جداً في الإجراءات الجراحية والسنية، وغالباً ما تعطى جرعة مفردة كبيرة. وينبغي أن تبدأ في وقت الجراحة لتخفيف اختطارات المقاومة الانتقائية للمكروبات السابقة للجراحة.

حاملو المكروبات الممرضة أو المقاومة Carriers of Pathogenic or Resistant organisms يجب أن تعالج عموماً بطريقة روتينية لقتل المكروبات لأنه قد يكون من الأفضل السماح للمكروبات الطبيعية المتعايشة أن تعيد توطينها. يجب موازنة الفوائد المحتملة من إزالة حمل المكروب مقابل الاختطارات التي يتعذر تفاديها من التفاعلات الدوائية الضائرة.

استعمال الأدوية المضادة للمكروبات

Use of antimicrobial Drugs

الاختيار CHOICE

القاعدة العامة هي وجوب اختيار مضادات المكروبات بناءً على استعراف المكروب أي تحديد هويته وعلى اختبارات الحساسية. يجب أخذ كل العينات المناسبة (الدم، والقيح، والبول، والسائل النخاعي) للفحص قبل إعطاء مضاد المكروبات.

تستغرق هذه العملية وقتاً ولذا لا بد من أخذ العلاج ولا سيما في العدوى الوحيدة على أساس "التخمين الأفضل best guess". مع الارتفاع في الانتشار العالمي للحراثيم متعددة المقاومة خلال العقود السالفة، فإن معرفة معدلات المقاومة المحلية لمضادات المكروبات هي أمر أساسي لتوجيه خيار التخمين الأفضل المحلي (أو التجريبي) للعلاج الكيميائي ضد المكروبات. إن المنشورات حول هذه المعدلات (والدلائل

للمضادات الحيوية الواسعة الطيف. فيعزز ظهور مقاومة المضاد الميكروبي ويشجع العدوى الانتهازية. في بداية العلاج وبطريقة تجريبية وبعد "أفضل تخمين" يجب أن يعطى العلاج الكيميائي بمضاد حيوي واسع الطيف في غياب التعرف الدقيق على المكروب المسؤول عن العدوى. يجب تضيق الطيف الواسع التغطية بمجرد استعراف المكروب المسبب.

العوامل الحركية الدوائية Pharmacokinetics Factors - لا بد من معرفة حرائك الدواء للتأكد من أن الدواء المختار له القدرة على الوصول لمقر العدوى بتركيز كافية ومثال ذلك: اختراق الحاجز الدموي الدماغي.

المريض The Patient: لا بد من التعرف على سوابق المريض لمعرفة ما إذا أظهر حساسية للمضاد الحيوي أو ما إذا أظهر ضعفاً في طريق الإطراح ومثال ذلك المرض الكلوي.

أعط الدواء Administer the drug يجب إعطاء الدواء بجرعة مثالية مع التكرار المثالي وبأفضل طريق (أو طرق) الإعطاء. قد تشجع الجرعة غير الكافية ظهور مقاومة المكروبات للدواء. وعموماً، وبناء على أسس عملية، تفضل الجرعات المتقطعة على الإعطاء الوريدي المتواصل يجب رصد التراكم البلازمية لتحقيق المعالجة المثلى وتخفيف الآثار الضائرة ومثال ذلك: الأمينوغليكوزيدات، والفانكوميسين، والفلوسيتوزين 5-

استمر بالمعالجة Continue therapy استمر بالمعالجة حتى يتحقق الشفاء الظاهر، تعالج معظم العدوى الحادة لمدة 5 - 10 أيام. وثمة استثناءات كثيرة. مثل: الحمى التيفية، والسل والتهاب شغاف القلب العدواني والتي يكون فيها الانتكاس ممكناً بعد مدة طويلة من الشفاء الإكلينيكي (السريري) الظاهر، ومن جهة أخرى فإن الدواء الذي يستخدم لمدة طويلة يجب تفاديه لأنه يزيد من التكلفة ويزيد من اختطارات التفاعلات الدوائية الضائرة.

اختبر الشفاء Test for cure لا بد في بعض العدوى من البرهان الميكروبي على الشفاء لأن اختفاء الأعراض

الإرشادية المتعلقة بها لاختيار المعالجة التحريية بالمضاد الحيوي للعدوى الشائعة) تقوم بدور أساسي للتشخيص السريري المخبري الجرثومي.

ويجب مراجعة مثل هذه الدلائل بانتظام لمواكبة معدلات المقاومة المتغيرة. يمكن تقسيم العدوى عند التفكير بالمعالجة على أساس "التحمين الأفضل" إلى النسي يكون فيها ما يلي:

1. يتبع اختيار مضادات المكروبات وبطريقة آلية التشخيص الاكلينيكي (السريري) لأن المكروب المسبب للعدوى دائماً هو المكروب نفسه وهو واقعياً حساس للمضاد الحيوي نفسه دائماً. ومثال ذلك: الإلتان الدموي بالمكورة السحائية (البنسلين) وبعض العدوى الحادة للدم بالمكورة العقدية أي السَّبَّحِيَّة. ومثال ذلك: الحمى القرمزية والحمرة Erysipeloid (البنسلين وحمى التيفوس) (التراسيكولين) والجذام (دابسون مع ريفامبيسين).

2. يُستعرف المكروب المسبب للعدوى بالتشخيص الإكلينيكي ولكن ليس هنالك أي افتراض آمن يمكن وضعه لحساسيته لأحد المضادات الميكروبية ومثال ذلك السل.

3. عدم استعراف المكروب المسبب للعدوى بالتشخيص الإكلينيكي ومثال ذلك: التهاب المسالك البولية أو العدوى الجراحية في جراحة المعدة.

ربما ينسب اختيار مضاد المكروبات في المجموعتين الثانية والثالثة بصفة خاصة على ما يلي:

معرفة المكروبات الممرضة المحتملة Knowledge of the

likely pathogens يجب معرفة المكروبات (ومعرفة معدل

حساسيتها المحلية الحديثة) في الحالة الإكلينيكية (السريرية).

ولذا فإن السيفاليكسين قد يكون الخيار الأول المعقول لعدوى

المسالك البولية السفلية (الجرثام القولونية بحسب معدل انتشار

المقاومة محلياً) والبنسلين للالتهاب السحائي في الكبار (المكورة

السحائية أو المكورة الرئوية).

الاختبارات التشخيصية السريعة Rapid diagnostic

Test يتوقع أن تخضع الاختبارات من هذا النوع لثورة مع

الطرح الواسع الانتشار للتحليل النوعي والحساس لمقايسة

اكتشاف الحمض النووي، ولاسيما الذي يستند على تفاعل البوليميراز، تختبر مضادات المكروبات تقليدياً بناء على رصد المكروب السالب الغرام، والإيجابي الغرام. (مكورة أو عصية) عن طريق الصيغ المباشر لإفرازات الجسم أو الأنسجة، ولا بد من معرفة الحساسيات المحلية الحديثة للمكروبات المصنفة. ولذا قد يستطب الفلوكلو كساسيلين عند وجود تجمعات من المكورات الإيجابية الغرام (المكورة العقودية) ولكن قد يكون الفانكوميسين هو المفضل في كثير من المستشفيات التي يكون فيها معدل انتشار المكورة العقودية الذهبية المقاومة للثيسيلين (MRSA) مرتفعاً. قد يظهر استخدام صبغة تسيل - نيسلين عصيات السل المقاومة للحمض. لذا سيظل استخدام المجهر العادي مفيداً في هذا المنحى لسنوات قادمة ولكن استخدام (PCR) للتعرف على السلاسل المتعاقبة في الحمض النووي الخاص بأنواع معينة من المكروبات أو آليات المقاومة تساعد كثيراً في تأسيس علاج محدد ومعتمد ويعول عليه وتستخدم هذه الطرق الآن لتشخيص العدوى السحائية (التعرف على المكورة السحائية والمكورة الرئوية والهيوفيلوس أنفلونزا) وعلى السل، وتتضمن اكتشاف المقاومة للريفامبيسين.

إذا كانت هنالك ضرورة في ضوء زرع المكروب ومعرفة

حساسيته للمضادات. وفي غير هذه الحالة فالعلاج يجب ألا

يغير إلا بعد تجربة كافية، تتراوح عادة ما بين 2 - 3 أيام لأن

التغير المتعجل قد يحدث تشويشاً وقد يشجع ظهور مكروبات

مقاومة.

طريقة إعطاء الدواء Route of Administration يفضل

العلاج بالحقن (الذي يكون عبر الوريد أو العضل) في الحالات

الخطيرة لأن التراكيز العلاجية العالية يمكن تحقيقها سريعاً

وعلى نحو يعتمد عليه. يجب تحويل العلاج البدني بالحقن

للعلاج بالفم كلما كان ذلك ممكناً وعندما تتحسن حال

المريض الإكلينيكية (السريرية) طالما كان امتصاص الدواء

ممكناً (عدم القيء أو عدم انسداد الأمعاء أو الإسهال). ممتص

كثير من المضادات الحيوية جيداً عند إعطائها بالفم، وأما

الافتراض الراسخ أن العلاج الطويل بالحقن ضروري للعلاج

الملائم للأمراض الخطيرة (مثل التهاب العظم والنقي osteomyelitis) فغالباً ما لا يتركز على التحارب السريية كثيراً.

مع أن الحقن بالوريد عادة ما يقتصر على مرضى المستشفيات، فإن العلاج بالحقن لبعض العدوى مثل التهاب الحلل cellulites للمرضى خارج المستشفى ينفذ من قبل ممرضات مدربات. ويمكن بذلك تفادي نفقات المستشفى ولكن هذه المعالجة تكون ملائمة فقط عندما تكون حالة المريض السريية مستقرة ولكن إعطاء الدواء بالفم غير ملائم. عادة ما يكون العلاج بالفم أقل تكلفة ويتفادى المخاطر المتعلقة بالمحافظة على المسلك الوريدي وقد يعرض من جهة أخرى السبيل المعدي لتركيز عال من المضاد الحيوي. ولاختطارات الاسهالات المرافقة للمضادات الحيوية. تعطى بالنتيجة بعض المضادات المكروبية فقط للاستعمال الخارجي على الجلد والنخر الأمامي والعين أو الفم، وعموماً من الأفضل تفادي المضادات الحيوية التي تستخدم أيضاً للعلاج الداخلي لأن الاستخدام الخارجي قد يكون سبباً خاصاً لانتقاء سلالات مقاومة.

يستخدم العلاج الخارجي لكيس الملتحمة لعلاج عدوى الملتحمة والغرفة الخارجية للعين، وتتضمن الطرق الأخرى إعطاء المضادات الحيوية عبر الاستنشاق، وعبر المستقيم (في شكل تحاميل)، وداخل العين، ودأخل القراب السائل النخاعي، وعن طريق الحقن والتسريب للنسج المنعدية.

التوليفات (العلاج بمجموعة المضادات)

COMBINATIONS

تكفي المعالجة بمضاد مكروبي لمعظم العدوى. وأما دواعي استعمال مضادين أو أكثر فهي:

• تفادي ظهور المقاومة للدواء. ولاسيما في العدوى المزمنة حيث توجد جراثيم متعددة (عندئذ فرصة ظهور طافرة مقاومة mutant كبيرة). ومثال ذلك السل.

• توسيع طيف النشاط المضاد للجراثيم (1) في العدوى المختلطة المعروفة مثل التهاب الصفاق peritonitis الذي يتلو ثقب الأمعاء أو (2) عندما يصعب التنبؤ بالجراثيم المسبب

العدوى ولكن العلاج ضروري قبل الوصول للتشخيص. ومثال ذلك: الإنتان الدموي septicemia الناتج عن نقص كريات الدم البيضاء أو الالتهاب الرئوي الوخيم المكتسب خارج المستشفى، وفي هذه الحالة فإن الجرعة الكاملة من كل دواء مطلوبة.

• الحصول على التقوية Potentiation أو التآزر synergy. إذ لا يمكن الحصول على هذا الأثر باستخدام كل دواء على حدة. ومثال ذلك: البنسلين مع الجنتاميسين في التهاب شغاف القلب بالمكورات المعوية.

• التمكن من تقليل جرعة إحدى المكونات ومن ثم تقليل اختطار التفاعلات الدوائية الضائرة ومثال ذلك: الفلوسيتوزين مع الأمفوتريسين "ب" لعلاج التهاب السحايا الناجمة عن المستخفية السحائية cryptococcus neoformans.

اختيار العوامل Selection of agents إن تثبيط الجراثيم وتقليل التكاثر، يحمي الجرثوم من الدواء المبيد للجرثوم (أنظر التضاد). وإذا كان لا بد من استخدام مجموعة من المضادات (التوليفة) دون استقصاء النظر، فمن الأفضل نظرياً استخدام مضادين مثبطين أو مبيدين (قاتلين) للجرثوم خشية أن يحدث التضاد.

الوقاية الكيميائية والمعالجة الكابتة الوقائية

CHEMOPROPHYLAXIS AND PREEMPTIVE SUPPRESSIVE THERAPY

يفترض أحياناً أن العدوى التي يعالجها المضاد الحيوي يمكن أن يمنع حدوثها ولكن ليس بالضرورة أن يكون الأمر كذلك. أما أساس الوقاية الكيميائية الفعالة والصحيحة فهو استخدام الدواء في شخص صحيح لمنع الإصابة بمكروب واحد له حساسية موحدة افتراضية مثل البنزليل بنسلين ضد مجموعة العقديات. ولكن توسع هذا المصطلح، أي الوقاية الكيميائية، توسع ليشمل كبت العدوى الموجودة. ولا بد للتخطيط للوقاية الكيميائية الفعالة من استعراف المكروبات المسؤولة عن العدوى وطُرز المقاومة المحلية للمضادات الحيوية والمدة التي يكون فيها المريض تحت خطر العدوى. ويجب

of Spread Amongst Contacts (في الأوبئة والحالات الفردية) يمكن التوقي من انتشار فيروس انفلونزا "A" جزئياً باستخدام أمانادين. وفي حالة فاشية الالتهاب السحائي بالمكورة السحائية، أو عندما تكون هنالك حالة في الأسرة يمكن استخدام الريفامبين، قد يستفيد الأطفال الصغار، والضعفاء غير الملقحين المخالطين لمن أصيب بحالة سعال ديكى للمعالجة بالاريزثرومايسين.

يمكن تحقيق الوقاية الطويلة المدى من العدوى الجرثومية في حالات كثيرة، بجراحات كافية للعلاج مع أن الوقاية من العدوى المرتبطة بالجراحة يجب فيها دائماً استخدام جرعات كبيرة للتأكد من استئصال الأعداد الكبيرة من الجراثيم التي دخلت إلى مقرات تكون دائماً عقيمة، وأما تفاصيل ممارسة الوقاية الكيميائية فتوجد في أجزاء أخرى.

إن المحاولات لاستعمال الأدوية روتينياً في مجموعة معرضة لاختطار العدوى بمحال من المكروبات، مثل، الالتهاب الرئوي عند المرضى الفاقدي الوعي أو في فشل القلب Failure، وعند الولدان بعد ولادة متعثرة وعند المرضى الذين يستخدمون القنطرة البولية لفترة طويلة لم تفشل فقط بل شجعت في بعض الأحيان العدوى بمكروبات أقل حساسية للمضادات الحيوية. أما المحاولات الروتينية لمنع العدوى الجرثومية الثانوية للعدوى بالفيروسات، مثل، عدوى المسالك التنفسية والحصبة، فلم تكن ناجحة بما يكفي لترجيح العيوب المتصلة في الحساسية للأدوية والعدوى بمكروبات مقاومة للمضادات الحيوية، ومن الأفضل عموماً في هذه الحالات أن يكون الشخص يقطاً للمضاعفات ثم يعالجها بقوة بدلاً من محاولة الوقاية من حدوثها.

الوقاية الكيميائية في الجراحة

CHEMOPROPHYLAXIS IN SURGERY

إن القواعد التي تحكم استعمال مضادات المكروبات في هذا السياق هي كما يلي:

Chemoprophylaxis is مبررة الوقاية الكيميائية

:justified

- عندما يكون اختطار العدوى مرتفعاً لوجود أعداد كبيرة

في هذه الفترة إعطاء مضاد حيوي ضيق الطيف وعلى نحو مثالي قبل دقائق قليلة أو ساعات قليلة بعد فترة الخطر. يسهلُ بوضوح تعريف نظام الوقاية الكيميائية الرئيسية وقد تلخص على النحو التالي:

• الوقاية الحقيقية من العدوى الأولية True Prevention of Primary Infection ومثال ذلك: الحمى الروماتيزمية⁸ والعدوى المتكررة الراجعة في الجهاز البولي.

• الوقاية من العدوى الإنتهازية Prevention of Opportunistic Infections ومثال ذلك: وصول الجراثيم المتعايشة Commensals للمكان الخطأ (التهاب شعاف القلب الجرثومي بعد خلع الأسنان أو التهاب الصفاف Peritonitis بعد جراحة الأمعاء. لاحظ أن للحمى حالات عالية الاختطار ولفترة قصيرة. أما المعالجة لمدة طويلة قبل الجراحة فستنتج عنه احتلال المناطق المعنية (الفم والأمعاء) ربما يستفيد المرضى المنقوصي المناعة من الوقاية الكيميائية ومثال ذلك الوقاية من إلتان الدم الناجم عن الجراثيم السلبية الغرام المختلط بقلّة الكريات البيضاء بواسطة الكينولون بالفم، والناجم عن المتكيسة الرئوية الجوزية Pneumocystis carinii بواسطة الكوتري موكسازول.

• كبت العدوى الموجودة Suppression of existing infection قبل ظهور الأعراض ومثال ذلك: السل والملاريا، وعضات الحيوان، والرضح Trauma.

• الوقاية من السّوّرات الحادة للعدوى Prevention of Acute Exacerbations ومثال ذلك التهاب القصبات وفي حالة التليف الكيسي (Cystic Fibrosis).

• الوقاية من انتشار العدوى للمخالطين للمريض Prevention

⁸ تُحدث حمى الروماتيزم Rheumatic بواسطة عدد ضخم من أنماط العقديات من المجموعة A وتُعدّ المناعة من النمط النوعي. وإن معاودة الهجمات شائعة بسبب العدوى بالذري المخلتفة من هذه العقديات، وجميعها حساسة للبنسلين ولذلك تُعدّ الوقاية الكيميائية فعالة. إن سبب التهاب كبيبات الكلى الحاد acute glomerulonephritis هو العقديات من المجموعة A أيضاً. ولكن تسبب أنماط قليلة فقط، لذا تكون المناعة الطبيعية أكثر ميلاً للحماية في الواقع فإن الهجمات الثانية نادرة. ولذا لا تستخدم الوقاية الكيميائية chemoprophylaxis.

من الجراثيم في الحشا الذي تجري فيه العملية مثل: الأمعاء الغليظة.

- عندما يكون اختطار العدوى منخفضاً ولكن العواقب كارثية مثل: التهاب المفاصل الصناعية أو التهاب صمامات القلب الطبيعية بعد ظهور عابر للجراثيم في الدم بعد علاج الأسنان.

- عندما يكون اختطار العدوى منخفضاً ولكن أظهرت التجارب المعشاة ذات الشواهد في أعداد كبيرة من المرضى أن مزايا الوقاية تفوق على المخاطر. مثل: جرعة واحدة للوقاية من المكورة العنقودية في حالة الفتق الذي لم تحدث فيه مضاعفات وجراحة الثدي. ولكن تظل هذه الاستطابات موضع خلاف.

مضادات المكروبات التي يجب اختيارها Antimicrobials should be selected يجب اختيارها مع معرفة العوامل المرضية المحتملة في موقع الجراحة وحساسيتها السائدة لمضادات المكروبات.

مضادات المكروبات التي يجب إعطاؤها Antimicrobials should be given يجب أن يكون الإعطاء عبر الوريد والعضلات أو عند اللزوم عن طريق المستقيم مع بداية التخدير وليس لأكثر من 48 ساعة. وبجرعة واحدة قبل العملية، عندما تعطى عند بداية التخدير، فقد ظهر أنها تعطي تغطية مثلى في العديد من العمليات المختلفة وفيما يلي بعض الأمثلة المحددة:

1. جراحة المستقيم والقولون *Colorectal Surgery* ثمة اختطار مرتفع للعدوى بالأشريشيا القولونية، والمطثيات، والعقديات والعصوانيات التي تقطن الأمعاء، وما يستعمل عموماً هو السفالوسبورين مع الميترونيدازول أو البزلبينيسيلين مع الجنتاميسين.

2. جراحة الاثنا عشري (العفج) والمعدة *Gastro duodenal Surgery* يحدث نمو مكروبات الأمعاء في المعدة عندما يقل إفراز الحمض. كما في حالة سرطان المعدة وبعد استخدام مضادات الحموضة في حالة سرطان المعدة وبعد استخدام مضادات مستقبلات الهستامين (2) (H₂-receptor) أو بعد

الجراحة المعدية السابقة (عادة ما يكفي أحد السفالوسبورينات).

3. الجراحة النسائية *Gynaecological Surgery* يحتوي المهبل العصوانيات *Bacterioides* واللاهوائيات الأخرى والعقديات والقولونيات (وفي كثير من الأحوال يستخدم الميترونيدازول وأحد السفالوسبورينات).

4. بتر الساق *Leg amputation*: ثمة اختطار من حدوث موات غازي *Gas angrene* في طرف مصاب بالإقفار *chaemia* ونسبة الوفاة عالية، يعطى البنزيل بنيسلين أو الميترونيدازول للمصابين بالتحسس للبنسلين.

5. زرع المفاصل الصناعية *Insertion of prosthetic joints* تبرز الوقاية الكيميائية بسبب العدوى (بالمكورة العنقودية الذهبية والعنقوديات التي لا تنتج المخثرة *coagulase* والقولونيات، وتعني بصورة قاطعة أن المفصل الصناعي والصمام أو الأوعية يجب تغييرها، يستخدم العديد من الوصفات في هذه الحالة مع تضمين دواء فانكرومايسين عندما يكون معدل وقوع المقاومة لدواء الميثيسيلين (MRSA) مرتفعاً. إن جرعة واحدة قبل العملية من مضادات حيوية مناسبة لها عمر نصفي لعدة ساعات (مثل: كيفوتاكسيم *Cefotaxime*) تكون كافية. ولكن عند استخدام مضادات لها عمر نصفي قصير (مثل: فلوكلوكساسيلين *Flucloxacillin*) يجب إعطاء عدة جرعات في خلال 24 ساعة.

المشكلات مع الأدوية المضادة للمكروبات

Problems with Antimicrobial drugs

المقاومة RESISTANCE

إن مقاومة المكروبات لمضادات المكروبات مسألة في غاية الأهمية، إذ طغت السلالات المقاومة على السلالات الحساسة. ولذا قد يصبح الدواء الهام جداً غير مجدي، وكما يقول شكسبير⁹:

⁹ مالفوليو *Malvolio* في الليلة الثانية عشر، الفصل 2 المشهد 5، لشكسبير

"يولد بعض الناس عظيمًا، ويحقق بعضهم العظمة ويُفرض على بعضهم الآخر العظمة".

إذاً فإن بعض المكروبات قد تكون مقاومة طبيعياً (مولودة بالمقاومة) أو تصبح مقاومة عن طريق الطفرة (تبلغ المقاومة) أو تكون المقاومة مفروضة عليها بنقل بلازميد Plasmid وعوامل وراثية جوّالة قد تكون سائدة بدرجة كبيرة في مجموعة سكانية، بانتشار مكروبات تحمل جينات مقاومة في وسط أنواع من الجراثيم.

وقد يحدث ذلك بنثر مورثات المقاومة وسط أنواع مختلفة من الجراثيم ولما كانت السلالات المقاومة تُنتقى باستخدام مضادات المكروبات في أوساط السكان، فإن المضادات الحيوية هي المجموعة الدوائية الوحيدة التي تغير الأمراض الحقيقية التي يعاني منها الأفراد الذين لا يتلقون العلاج. انتشرت مشكلات مقاومة المضادات في أثناء العقد الأخير في معظم أقطار العالم. تقتصر بعض المكروبات المقاومة حالياً بصفة رئيسية على نسرلاء المستشفيات مثل: المكورة العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA)، والمكورات المعوية المقاومة للفاينكوميسين (VRE)، والقولونيات التي تنتج إنزيمات بيتا لاكتاماز الواسعة الطيف. تحدث الأخرى عموماً العدوى خارج المستشفى مثل: المكورة العقدية الرئوية المقاومة للينيسلين وعصيات السل المقاومة لعدة مضادات. تتراكم البيئات وتشير إلى أن نتائج العدوى بالجراثيم المقاومة للمضادات الحيوية عموماً أضعف من نتائج العدوى بسلالات حساسة للمضادات الحيوية، وأما تكلفة العلاج والبقاء في المستشفى فهي أكبر.

آلية المقاومة Mechanisms of resistance: تعمل

المضادات الحيوية كما يلي:

- **الذراري أو السلالات المقاومة طبيعياً Naturally resistant strains** تمتلك بعض الجراثيم مقاومة طبيعية لصف معين من المضادات الحيوية مثل: القولونيات وكثير من الجراثيم الأخرى السلبية الغرام التي لها غشاء خارجي يحمي جدار الخلية من مفعول أنواع معينة مثل البنسلينات

Shakespeare (1616 – 1564)

والسيفاسبورينات، أما الجراثيم اللاهوائية الاختيارية مثل: الأشريكية القولونية فليس لديها المقدرة على اختزال مجموعة الترو في الميترونيديازول، ولذا تظل في شكل غير نشط في أثناء العلاج، يقضى على المكروبات الحساسة طبيعياً وتتكاثر الجراثيم وعملاً الفراغ الإحيائي الناشئ حديثاً بالدواء.

- **الطفرة الطبيعية Spontaneous Mutation** ينجم عن الطفرة مكروبات لها آليات جديدة لمقاومة المضادات الحيوية. أما إذا كانت هذه المكروبات حية وبوجود مضاد المكروبات فإنها تتكاثر إنتقائياً ويكون لها السيطرة في النهاية كما في الحالة السابقة.

- **انتقال الجينات من مكروبات أخرى Transmissions of genes form other organisms** هذه أهم آلية وأكثرها حدوثاً. إذ تنتقل المواد الوراثية في شكل بلازميدات وهي عبارة عن خيوط دائرية مجذلة من الدنا (DNA) الموجودة خارج الصبغيات، وتحتوي جينات لها القدرة على التحكم بعمليات استقلالية متعددة تتضمن تكوين إنزيمات البيتا لاكتاماز (يهدم بعض البنسلينات والسفالوسبورينات)، وإنزيمات تبطل نشاط الغليكوزيدات، وقد تنتقل الجينات عن طريق ملتهم الجراثيم (الفيروسات التي تصيب الجراثيم ولاسيما في حالة المكورات العنقودية).

تكون المقاومة عموماً عبر إنتاج إنزيمات تغير المضادات الحيوية مثل: الأمينوغليكوزيدات التي تضاف لها مجموعة الفسفات، والبيتا لاكتام التي تحلله Hydrolyse البنسلينات. تتضمن الآليات الأخرى تقليل المرور عبر إنقاص مرور الدواء إلى الخلية الجرثومية مثل: مقاومة مكروب الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* للمضاد الحيوي الذي يدعى Imipenem وتخوير المقر المستهدف (مثل: مقاومة المكورة العنقودية للميتيسيلين) وتفادي المسالك الاستقلالية المثبطة (مثل: مقاومة كثير من الجراثيم للثري ميتوبريم).

يمكن تحقيق تقليل المقاومة لمضادات المكروبات كما

يلي: **Limitation of resistance to antimicrobials may be achieved by**

- تفادي الاستعمال غير المميز عبر ضمان دواعي الاستعمال،

والجرعة، ومدة العلاج الملائمة.

• استعمال أكثر من مضاد في الظروف الملائمة مثل: السل.

• مراقبة معدلات المقاومة في المستشفيات أو المجتمع (تغير المضادات الحيوية المنصوص عليها اعتماداً على الملاحظة والتجريب عندما ترتفع معدلات انتشار المقاومة). والقيام برقابة جيدة على العدوى في المستشفيات (مثل: تحديد حاملي المكروب والاهتمام بتطهير أيدي العاملين بالعنابر) لمنع انتشار الجراثيم المقاومة.

• تقييد استعمال الدواء الذي يكتنف الاتفاق بين الأطباء المعالجين واختصاصي الأحياء الدقيقة، أي تأخير ظهور المقاومة بتحديد استعمال المضاد الحيوي الجديد طالما كانت الأدوية الأخرى من المجموعة نفسها فعالة، وقد يكون تقييد الاستخدام ضرورياً عندما يؤدي لعدم تشجيع غر السلالات المقاومة.

مع أن مختبرات التشخيص السريري تبذل عن اختبارات حساسية المكروبات للمضادات الحيوية على أنها "حساسة" أو "مقاومة" لمضاد حيوي محدد إلا أن ذلك لا يعدّ تكهناتاً قاطعاً بالاستجابة الإكلينيكية (السريرية). أما في حالة إصابة شخص معين بالعدوى فتمتة متغيرات مثل امتصاص الدواء ونفاذه لمقر العدوى وفعاليته عندما يصل للمقر (يتأثر باتجاه البروتين في الدم، واللباء (pH)، وتركيز الأوكسجين، والحالة الاستقلابية للحرثوم الممرض، وتحديد موقع المكروبات عبر الخلايا، وتركيز المكروبات) وهذا يغير بقوة إمكانية أن يكون الدواء مؤثراً وفعالاً.

العدوى الإضافية SUPERINFECTION

عادة ما يوجد كبت لجزء من نيبب الجراثيم الموجودة طبيعياً في الجسم والتي تكون حساسة للمضاد الحيوي عند استخدام أي دواء مضاد حيوي. وفي كثير من الأحيان لا يحدث ذلك آثاراً مرضية، ولكن يتكاثر الجرثوم أحياناً بالمقاومة للمضاد الحيوي، وبعد تحريره من المنافسة، للمدى الذي يسمح بتأسيس العدوى. (أما المكروبات الرئيسية المسؤولة فهي: المبيضة البيضاء *candida albicans*

والزوائف *pseudomonads*. ولكن التقييم المتأني لحالة المرض ضروري جداً، لأن مجرد وجود تلك المكروبات في عينات فحص أخذت من مقر قد تكون هذه المكروبات متعايشة فيه لا يعني بالضرورة أنها تسبب مرضاً.

التهاب القولون المرتبط بالمضادات الحيوية (أو المرتبط بالمطثية العسيرة) Antibiotic-associated (or Clostridium difficile) colitis هو مثال للعدوى الإضافية تحدث هذه العدوى الإضافية نتيجة لتغير نيبب الجراثيم الموجودة عادة في الأمعاء، الذي يسمح بتكاثر المطثية العسيرة، التي تطلق عدداً من الذوفانات (السموم) التي تحطم الغشاء المخاطي للأمعاء وتعرّز إخراج السوائل. إن جميع المضادات الحيوية تقريباً لها المقدرة على التسبب بهذه الحالة، ولكن الأدوية التي يشار إليها عموماً هي السفالوسبورينات الحقنة، والأموكسيسيلين والأمبسلين. وأما الكلينداميسين الذي قلّ استعماله الروتيني الآن فيميل كثيراً جداً لإحداث هذا التأثير. ويأخذ شكل التهاب قولون حاد، غير نوعي (التهاب القولون الغشائي الكاذب) مع إسهال يحوي الدم والمخاط المصحوب بآلام بالمعدة، وازدياد كريات الدم البيضاء وفقد السوائل. إن استخدام الدواء في الأسابيع الثلاثة الأخيرة، وحتى في حال إيقاف العلاج يجب أن ينبه الطبيب المعالج للتشخيص الذي يمكن تأكيده بالمظاهر النموذجية في منظار السين والمستقيم، وبالكشف عن ذيفان المطثية العسيرة في البراز. عادة ما تستجيب الحالات المعتدلة لإيقاف المضاد الحيوي المسبب للحالة. ويسمح بإعادة تأسيس الجراثيم الطبيعية في الأمعاء. أما الحالات الخطيرة فتستحق العلاج بالمترونيدازول فموياً.

العدوى الانتهازية Opportunistic Infection تظهر عند المرضى المنقوصي المناعة، أو الذين انخفضت دفاعاتهم المرتبطة بالخلايا البلعمية (Phagocytic) بسبب المرض مثل: الإيدز وانخفاض الغاما غلوبولينات وبيضاض الدم *Leukaemia*، أو بتأثير الأدوية مثل: الأدوية السامة للخلايا *cytotoxic* والستيرويدات الكظرية *Adrenal steroid*. تتعلق هذه العدوى بمكروبات قلما تُحدث أو لا تُحدث البتة مرضاً سريرياً في

الكائن الحي المُعدي Infecting organism	دواء (أدوية) الاختيار الأول	الأدوية البديلة
المكورات الإيجابية الغرام Gram-positive cocci المكورة المعوية* Enterococcus التهاب شغاف القلب endocarditis أو عدوى أخرى وخيمة عدوى السبيل البولي غير المصحوبة بمضاعفات العنقودية الذهبية* أو العنقودية البشرية epidermidis غير المنتجة للبنسليناز	بنزليل البنسلين أو أموكسيسيلين + جنتاميسين، أو سترتوميسين أموكسيسيلين	فانكومييسين + جنتاميسين أو سترتوميسين، أو لينيزوليد linezolid كينولون quinolone
المنتجة للبنسليناز	فلوكلوكساسين flucloxacillin	سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو ميريونيم أو إريثروميسين سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو كوا أموكسيسلاف أو ميريونيم أو إريثروميسين كوتريموكسازول أو تراسيكلين أو كينولون أو فوسيدات الصوديوم أو ريفاميسين
المقاومة للميثيسيلين methicillin resistant	فانكومييسين ± جنتاميسين ± ريفاميسين	إريثروميسين أو سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو كلينداميسين (الأخير من أجل التهاب اللقافة النخري necrotizing fasciitis)
العقدية المقيحة Streptococcus pyogenes (المجموعة A) والمجموعتان C و G	بنزليل البنسلين أو فينوكسي ميثيل البنسلين أو أموكسيسيلين	سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو إريثروميسين فانكومييسين أو سيفالوسبورين ميثرونيدازول أو سيفالوسبورين أو كلينداميسين أو فانكومييسين
العقدية بمجموعة B	بنزليل البنسلين أو أموكسيسيلين	سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو إريثروميسين
العقدية، المجموعة المخضرة viridans (التهاب الشغاف) anaerobic	بنزليل البنسلين ± جنتاميسين بنزليل البنسلين	فانكومييسين أو سيفالوسبورين أو إريثروميسين أو فانكومييسين إريثروميسين أو فانكومييسين أو سيفالوسبورين أو ريفاميسين أو (أو كلورامفينيكول لالتهاب السحايا)
التهاب الرئة بالعقدية* (العقدية الرئوية)	بنزليل البنسلين أو فينوكسي ميثيل البنسلين أو أموكسيسيلين	إريثروميسين أو تراسيكلين سبكيتوميسين أو سيفيكسيم أو سيفوتاكسيم سيفوتاكسيم أو كلورامفينيكول
المكورات السلبية الغرام Gram-negative cocci الموراكسيلا (البراغا ميلا) النزلية داء السيلان بالنيسريا* Nisseria gonorrhoeae (المكورة البنية gonococcus) النيسريا السحائية Neisseria meningitides (المكورة السحائية)	كو أموكسيسلاف co-amoxiclav أموكسيسيلين (+برونسيد) أو كينولون أو سيفترياكسون بنزليل البنسلين	إريثروميسين أو تراسيكلين سبكيتوميسين أو سيفيكسيم أو سيفوتاكسيم سيفوتاكسيم أو كلورامفينيكول
العصيات الإيجابية الغرام Gram-Positive bacilli العصية الجعبرية Bacillus anthracis (الجرمة الخبيثة anthrax)	بنزليل البنسلين، سيفوفلو كساسين	إريثروميسين أو تراسيكلين؛ للوقاية، سيفوفلو كساسين فمويا لمدة 60 يوماً (شكل إنشائي) أو 7 أيام (شكل جلدي) فانكومييسين (فموي)
المطية العسيرة Clostridium difficile (التهاب القولون الغشائي الكاذب)	ميثرونيدازول (فموي)	فانكومييسين (فموي)
المطية الحاطمة Clostridium perfringens (الغثغينة الغازية Gas gangrene)	بنزليل البنسلين	ميثرونيدازول أو كلينداميسين
المطية الكزازية Clostridium tetani (الكزاز tetanus)	بنزليل البنسلين	تراسيكلين بنزليل البنسلين
الروتدية الخناق Corynebacterium diphtheria (الخناق diphtheria)	إريثروميسين	بنزليل البنسلين
الليستيرية المستوحدة Listeria monocytogenes (داء الليستريات listeriosis)	أموكسيسيلين ± جنتاميسين	تريميثوبريم - سلفاميثوكسازول

المسببات المعوية السلبية الغرام - Enteric Gram negative bacilli		العصيات المعوية السلبية الغرام - Enteric Gram negative bacilli	
بنزلة البنسلين	ميتروديازول أو كلينداميسين	العصوية * Bacteroides	الذراري الفموية البلعومية oropharyngeal strains
ميتروديازول	كو أموكسيسيكلاف أو كلينداميسين أو ميريستيم	الذراري المعدية المعوية	العطفاة الصائمة * Campylobacter jejuni
إريثروميسين أو كينولون	تتراسيكلين	الأمعائيات * Enterobacteriaceae مثلاً: الإشريكية	القولونية * الكلبسيلا الرئوية * أنواع المتقلبة * Proteus
كينولون أو سيفالوسبورين فموي، جنتاميسين أو سيفوتاكسيم	أموكسيسيلين أو تريمتوبريم أو ميريستيم	الأمعائيات المرباحة * Enterobacter aerogenes	إنتان الدم من السبيل البولي السفلي lower urinary tract septicaemia
أموكسيسيلين + كلاريثروميسين + ميتروديازول (مع الأوميزول)	أموكسيسيلين + مترانيدازول + شيلات اليزموت أو تتراسيكلين + كلاريثروميسين	المولوية البوابية * Helicobacter pylori	السلمونية التيفية * (العمى التيفية)
كينولون	كلورامفينيكول أو كو-تريموكسازول أو أموكسيسيلين أو سيفترياكسون	السلمونيلات الأخرى *	الشيغلة * البرسنية الملهية للمعى والقولون * yersinia enterocolitica
كينولون أو جنتاميسين أو تتراسيكلين	أموكسيسيلين أو كو-تريموكسازول أو كلورامفينيكول أو سيفترياكسون	(داء البرسنيات (yerrinosis البرسنية الطاعونية yersinia pestis (الطاعون plague	العصيات الأخرى السلبية الغرام
ستربتوميسين أو جنتاميسين	تتراسيكلين؛ للوقاية، سيفوفلوكساسين	البروديتيلة الشاهوقية * Bordetella pertussis	(الشاهوق/السعال الديكي whooping cough
إريثروميسين	أميسيلين	البروسيلة (داء البروسيلات brucellosis	المُعدَّة Calymmatobacterium الورام الحبيبي (الورم الحبيبي الأربي Granuloma inguinale)
تتراسيكلين + ستروبتوكيسين	كو-تريموكسازول أو ريفاميسين + تتراسيكلين؛ وللوقاية، سيفوفلوكساسين	الفرنسيسيلة التولارية Francisella tularensis	(التولاريمية tularemia)
تتراسيكلين	ستربتوميسين أو جنتاميسين أو كو-تريموكسازول	المغزلية * Fusobacterium	الغاردنريَّة المهبليَّة (التهاب المهبل الجرثومي)
ستربتوميسين أو جنتاميسين	للوقاية، سيفوفلوكساسين	المستدمية البوكرية * haemophilus (القريح/القرح اللين chancroid)	المستدمية النزلية * التهاب السحايا، التهاب لسان الزمار epiglottitis التهاب المفاصل والعدوى الخطيرة الأخرى.
بنزلة البنسلين	ميتروديازول أو كلينداميسين أو كو أموكسيسيكلاف	المستدمية النزلية * التهاب السحايا، التهاب لسان الزمار epiglottitis التهاب المفاصل والعدوى الخطيرة الأخرى.	العدوى التنفسية العليا والتهاب القصبات الفيلقية المستروحة Legionella pneumophila (داء الفيالقة Legionnaires disease)
ميتروديازول فموي أو كلينداميسين موضعي أو ميتروديازول، أو كلينداميسين	كلينداميسين موضعي أو ميتروديازول، أو كلينداميسين فموي أو أموكسيسيلين	المستدمية النزلية * التهاب السحايا، التهاب لسان الزمار epiglottitis التهاب المفاصل والعدوى الخطيرة الأخرى.	الباستوريَّة القتالة Pasteurella multocida (من عضات الحيوانات)
إريثروميسين أو سيفوتاكسيم أو سيفترياكسون أو أموكسيسيلين	سيفوفلوكساسين (ولكن ليس لالتهاب السحايا) أو كلورامفينيكول	العدوى التنفسية العليا والتهاب القصبات الفيلقية المستروحة Legionella pneumophila (داء الفيالقة Legionnaires disease)	
أموكسيسيلين	كو أموكسيسيكلاف أو سيفوفلوكساسين	الباستوريَّة القتالة Pasteurella multocida (من عضات الحيوانات)	
إريثروميسين ± ريفاميسين	كينولون ± ريفاميسين		
بنزلة البنسلين	كو أموكسيسيكلاف أو سيفالوسبورين		

تيكارسيلين أو بيراسيلين piperacillin أو ميزلوسيلين mezlocillin	كينولون	الزائفة الزنجارية* Pseudomonas aeruginosa عدوى السيل البولي العدوى الأخرى
سيفتازيديم أو ميروبينيم	تيكارسيلين أو ميزلوسيلين، أو بيراسيلين أو جنتاميسين أو أميكاسين	الضمة الكوليرية vibrio cholera (الكوليرا)
كينولون	تتراسيكلين	العصيات الصامدة للحمض Acid-fast bacilli المتفطرة السلية*
كينولون أو سيكلوسيرين أو كابريوميسين أو حمض بارا أمينو ساليسيلك أو إيثوناميد	إيزونيازيد + ريفاميسين + بيرازيناميد + إيثامبوتول أو سترپتوميسين	المتفطرة الجذامية (الجذام)
إيثوناميد أو سيكلوسيرين.	دايسون + ريفاميسين ± كلوفازيمين	الشعيات Actinomycetes الشعية الاسرائيلية داء (الشعيات actinomycosis)
تتراسيكلين	بنزيل البنسلين	المركاردية Nocardia
أميكاسين أو أمينوسايكلين أو ميروبينيم	كو تريموكسازول	المتدثرات Chlamydiae
ماكروليد أو كلورامفينيكول	تتراسيكلين	المتدثرة البيغائية Chlamydia psittaci (الداء البيغائي psittacosis، داء الطيور ornithosis)
تتراسيكلين (موضعي مع فموي أو سلفوناميد موضعي مع فموي)	أزيتروميسين	المتدثرة الحثرية Chlamydia trachomatis التراخوما
سلفوناميد	إريثروميسين (فموي أو في الوريد)	التهاب الملتحمة الاشتعالي inclusion conjunctivitis
سلفوناميد	إريثروميسين	التهاب الرئة pneumonia
إريثروميسين أو أوفلوكساسين	أزيتروميسين أو دوكسي سيكلين doxycycline	التهاب الإحليل، التهاب عنق الرحم
إريثروميسين	تتراسيكلين	الورم الحبيبي اللمفي المنقول جنسياً lymphogranuloma venereum
ماكروليد، الإريثروميسين	تتراسيكلين	الالتهاب الرئوي بالمتدثرة Chlamydia pneumonia (ذرية TWAR)
	دوكسي سيكلين	الإيرليخية Ehrlichia : Ehrlichia challeemis
كينولون	إريثروميسين أو تتراسيكلين أو كلاريثروميسين أو أزيتروميسين	المقطورة Mycoplasma المقطورة الرئوية
تتراسيكلين أو كلاريثروميسين	إريثروميسين	المُيَوَّرَة الحَالَة لليوريا ureaplasma urealyticum
كلورامفينيكول أو كينولون	دوكسي سيكلين	الريكتسية Rickettsia حمى كيو، التيفوس typhus
سيفوروكسيم أو سيفترياكسون أو سيفوتاكسيم أو بنزيل البنسلين	دوكسي سيكلين أو أموكسيسيلين أو سيفوروكسيم	الملتويات Spirochaetes البورلية البورعدوفيرية (داء ليم Lime disease)
بنزيل البنسلين	تتراسيكلين	البورلية الراجعة (الحمى الراجعة) leptospira
تتراسيكلين	بنزيل البنسلين	البريكية (داي البريديات) leptospirosis
تتراسيكلين أو سيفترياكسون	بنزيل البنسلين	اللولبية الشاحبة Treponema pallidum (الأفرنجي syphilis)
تتراسيكلين	بنزيل البنسلين	اللولبية الرقيقة Treponoma pertenue (الداء العَلَقِيّ Yaws)

* قد تكون المقاومة مشكلة؛ ينبغي إجراء اختبارات الحساسية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Resources on the World Wide Web

The 'Disease Facts' section of the website of the UK Public Health Laboratory Service (<http://www.phls.co.uk/facts/index.htm>) is a valuable resource of contemporary background information on the prevalence and epidemiology of infectious diseases and antimicrobial resistance in the UK.

The American FDA website gives background information on resistance with a worldwide perspective:
<http://www.fda.gov/fdac/features/795/antibio.html>

The Path of Least Resistance: the Report of the Standing Medical Advisory Committee of the UK Department of Health, September 1998:
<http://www.open.gov.uk/doh/smac.htm>

Printed resources

Ada G 2001 Vaccines and vaccination. New England Journal of Medicine 345: 1042-1053

Antimicrobial resistance: numerous excellent leading articles and reviews on the causes and control of antimicrobial resistance published in: British Medical Journal 1998; 317: 609-616, 645-674

Colebrook L, Kenny M 1939 Treatment with prontosil for puerperal infections. Lancet 2: 1319 (a classic paper)

Fishman J A, Rubin R H 1998 Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine 338: 1741-1751

Fletcher C 1984 First clinical use of penicillin. British Medical Journal 289: 1721-1723 (a classic paper)

Lowy F D 1998 *Staphylococcus aureus* infections. New England Journal of Medicine 339: 520-532

Kwiatkowski D 2000 Susceptibility to infection. British Medical Journal 321: 1061-1065

Leibovici L, Shraga B, Andreassen S et al 1999 How do you choose antibiotic treatment? British Medical Journal 318: 1614-1616

Lambert H P 1999 Don't keep taking the tablets. Lancet 354: 943-945

Loudon I 1987 Puerperal fever, the streptococcus, and the sulphonamides, 1911-1945. British Medical Journal 295: 485-490

Mackowiak P A 1982 The normal microbiological flora. New England Journal of Medicine 307: 83-93

Ryan E T, Wilson M E, Kain K C 2002 Illness after international travel. New England Journal of Medicine 347: 505-516

الأشخاص الأسوياء. يجب أن تكون المعالجة من العدوى الممكنة عند هؤلاء المرضى سريعة، وتجري قبل معرفة نتائج الاختبارات الجرثومية، وتتضمن مجموعة من الأدوية المبيدة للجراثيم التي تعطي عن طريق الحقن. تتضمن العدوى في هذا النوع التهاب الرئوي بالمتكيسة الرئوية الجوزية (*Pneumocystis Carinii*)، وإنتان الدم "الأولي". بمكروبات الأمعاء مثل الإيشيرشيا القولونية والكلبيسيلا التي تخترق الغشاء المخاطي للأمعاء وتغزو مجرى الدم مباشرة. قد تكون المقاومات المحلية في الغشاء ضعيفة أيضاً وتسمح بحدوث عدوى انتهازية بعوامل ممرضة ذات إمراضية متدنية في مضيفين أصحاء من ناحية أخرى: وأحسن مثال لذلك عدوى القتطرة الوريدية بالمكورة العنقودية البشرية *staphylococcus epidermidis*.

تقنيع العدوى MASKING OF INFECTIONS

يُعد تقنيع العدوى بالمعالجة الكيميائية احتمالاً مهماً. إذ إن المخاطر لا يمكن تفاديها تماماً، ولكن يمكن تقليلها بالاستخدام الذكي للمضادات الحيوية. مثلاً: قد تمنع مجموعة من جرعات البنسلين الكافية لعلاج السيلان gonorrhoea ظهور الطور الأولي والثانوي من الزهري الملتقط في الوقت نفسه دون التأثير على الشفاء، ولا بد من إجراء فحص مصلي للسيفلس بعد ثلاثة شهور من معالجة السيلان gonorrhoea.

أدوية الاختيار Drugs of Choice

يمكن الرجوع إلى (الجدول 1.11) وهو ملخص لأدوية الاختيار المضادة للمكروبات وهو مأخوذ شكلاً ومضموناً من كتاب الخطاب الطبي حول الأدوية والعلاجات (الولايات المتحدة الأمريكية 2000م). ويشكر المؤلف رئيس لجنة التحرير وأعضائها على السماح باستخدام المادة العلمية التي حررت للاستخدام في المملكة المتحدة غالباً.

يجب استخدام الجدول ليعزز النص. يمكن ملاحظة بعض الفروق بين النص والجدول لعدم وجود طريقة واحدة لكل عدوى. ولا تتضمن البدائل المقترحة بالضرورة كل الخيارات.

Antibacterial drugs

الأدوية المضادة للجراثيم

الملخص

إن مجال الأدوية المضادة للجراثيم عريضٌ ويمنح الطبيب السريري نطاقاً ينتمي منه، مع معرفة العامل المُمرض أو المُمرضات المشبهة أو المُثَبِّتة والعوامل المُمرضضة ذات الصلة بالمرض، ومثال ذلك، الأرجية allergy، والمرض الكلوي. تُناقش الأدوية المضادة للجراثيم هنا في مجموعات أولاً بحسب مقرّ فعلها المضاد للجراثيم وثانياً بحسب بنائها الجزيئية، لأنه عادةً ما يجري التعامل مع أفراد كل مجموعة بنوية بطريقة مشابهة في الجسم وتمتلك المجال نفسه من الآثار الضائرة. يُعدّ الجدول 1.11 (الفصل 11) مرجعاً عاماً لهذا الفصل.

- الكاربابينيمات carbapenems (ومثالها الميريدينيم mero-penem).
- أحاديّات الحلقة البيتا لاكتامية monobactams (ومثالها الآزتريونام aztreonam) وكذلك،
- مثبطات البيتا لاكتاماز lactamase inhibitors - β (ومثالها، حمض الكلافولانيك calvulanic acid).
- تتضمن مثبطات تخليق الجدار الخلوي الأخرى الفانكوميسين vancomycin والتيكوبلانين teicoplanin.

تثبيط تخليق البروتين

INHIBITION OF PROTEIN SYNTHESIS

الأمينو غليكوزيدات Aminoglycosides. وتُشتق أسماؤها من المتسلسلة streptomyces (وهي جنس من الجراثيم الشبيهة بالفطريات) وتنتهي بالنهاية "ميسين mycin"، ومثالها التوبراميسين tobramycin. تتضمن المركبات الأخرى الجنتاميسين gentamicin (من البوغانة الأرجوانية Micro monospora purpurea وهي ليست من الفطريات، ومن هنا أتت التهجئة "ميسين micin" والأدوية الجزئية التخليق semisynthetic، ومثالها الأميكاسين amikacin).

التتراسيكلينات Tetracyclines حيث يوحى اسمها بأنها ذات بنى مكوّنة من أربعة حلقات وتنتهي أسماؤها بالمقطع "سيكلين -cycline".

الماكروليدات Macrolides: ومثالها الإريثروميسين erythromycin. يمتلك الكلينداميسين clindamycin (وهو بنوياً لينكوزاميد lincosamide)، فعلاً مشابهاً وفعالاً متراكبة

التصنيف Classification

تثبيط تخليق الجدار الخلوي

INHIBITION OF CELL WALL SYNTHESIS

البيتا لاكتام β -lactams حيث تحتوي بنيتها حلقة البيتا لاكتام. أمّا التقسيمات الرئيسية فهي:

أ. البنسيلينات penicillins التي عادةً ما تتضمن أسماؤها الرسمية "سِلّين cillin" أو تنتهي بها.

ب. السيفالوسبورينات cephalosporins والسيفاميسينات cephamycins والتي تُميّز باشتغالها على "سيف cef" أو "سيف ceph" في أسمائها الرسمية. وقد جرى تقييس جميع هذه الأسماء في المملكة المتحدة UK حديثاً لتبدأ بالمطلع "سيف cef".

وتتضمن الفئات الصغيرة لمركبات البيتا لاكتام:

مضادة للجراثيم.

الأدوية الأخرى تتضمن تلك التي تحمل بتثبيط تخليق البروتين الكينوبريستين quinupristin - والداقوبريستين daflopristin، واللينيزوليد linezolid، والكلورامفينيكول chloramphenicol وفوسيدات الصوديوم sodium fusidate.

تثبيط تخليق الحمض النووي

INHIBITION OF NUCLEIC ACID SYNTHESIS

السلفوناميدات Sulphonamides. عادةً ما تحتوي أسماؤها على "sulpha" أو "sulfa". تثبط هذه الأدوية وكذلك التريميثوبريم trimethoprim، الذي قد يُؤلف معه، تخليق طلائع الحمض النووي.

الكينولونات Quinolones تتعلق بنويًا بحمض الناليديكسيك nalidixic acid؛ تنتهي أسماء معظم الأفراد المُدخلة حديثاً في هذه المجموعة بالنهاية "أوكساسين-oxacin"، ومثاها السيروفلووكساسين ciprofloxacin. تعمل هذه الأدوية بمنع تكرّر/تسخنّ الدنا DNA replication.

الأزولات Azoles تحتوي جميعها على حلقة آزول azole وتنتهي أسماؤها بالنهاية "آزول azole"، ومثاها المترونيدازول metronidazole. وتعمل بإنتاج مركبات وسطية قصيرة العمر سامة لدنا DNA الكائنات الحية الحساسة. يُثبّط الريفامبيسين rifampicin بوليمراز الرنا المعتمد على الدنا DNA-dependent RAN polymerase.

توصّف مضادات الميكروبات antimicrobials المقتصرة على استعمال نوعية محددة، أي للسّل tuberculosis، وعداوى السبيل البولي، مع معالجة هذه الحالات في الفصل 13.

تثبيط تخليق الجدار الخلوي

Inhibition of cell wall synthesis

مركبات بيتا لاكتام β -lactams

البنسلينات PENICILLINS

أنتج بنزليل البنسلين benzylpenicillin (1942) بواسطة

نمو فطريات العفن moulds المكنسية penicillium (جنس من الفطريات من فصيلة الطوقيات) في صهاريج عميقة. وُحِلّت نواة البنسلين (حمض 6-أمينو بنسلينيك 6-amino-penicillanic acid) عام 1957 وأصبح بالإمكان إضافة سلاسل جانبية متنوعة وصنّع البنسلينات الجزئية التخليق semisynthetic ذات الخصائص المختلفة. لا بدّ من إدراك عدم امتلاك جميع البنسلينات للطيف نفسه المضاد للجراثيم، وأنه لا بدّ من الاختيار بين عدد من البنسلينات تماماً كالاختيار بين مضادات الميكروبات من المجموعات البنيوية المختلفة، كما سيتضح لاحقاً.

ترد فيما يلي الأمور العامة للبنسلينات ومن ثم الأدوية الإفرادية بحسب اختلافها عن بعضها.

طرز الفعل Mode of action. تعمل البنسلينات بتثبيط الإنزيمات (البروتينات الرابطة للبنسلين Penicillin Binding Proteins) المُكتنفة في الارتباط المتصالب crosslinking للطبقة الببتيدوغليكانيّة peptidoglycan من جدار الخلية، والتي تحمي الجرثوم من بيئته؛ ممّا لا يُمكن الخلية الجرثومية من مقاومة المدروج التناضحي ما بين داخلها وبيئتها فتنتج وتمتدّ. ولذا تُعدّ البنسلينات قاتلة للجراثيم bactericidal وفعالة فقط ضد الكائنات الحية المتكاثرة multiplying لأن الكائنات الحية الراقدة لا تصنع جداراً خلويّاً جديداً في وضع الراحة. ويكون الدفاع الرئيسي للجراثيم ضد البنسلينات بإنتاج إنزيمات، البيتا لاكتاماز lactamase - β ، التي تفتح حلقة البيتا لاكتام وتُنهى فعاليتها. تتضمن الآليات الأخرى الموصوفة تعديل البروتينات الرابطة للبنسلين PBPs وجعلها عاجزة عن ربط مركبات البيتا لاكتام، وإنقاص نفاذية غشاء الخلية الخارجي للجراثيم السلبية الغرام، وامتلاك مضخات pumps في الغشاء الخارجي تزيل جزئيات البيتا لاكتام التي تندبّر دخولها. قد تمتلك بعض الجراثيم، ولاسيما المقاومة عدّة آليات تعمل في تناغم. ترجع المأمونية الملحوظة وكذلك المنسب العلاجي المرتفع للبنسلينات إلى حقيقة أن الخلايا البشرية تفتقد إلى الجدار الخلوي في حين أنّها معدّدة بغشاء الخلية cell membrane. تُظهر البنسلينات قتلاً للجراثيم

معتمداً على الزمن.

نحو رئيسي في ماء الجسم وتدخل جيداً إلى السائل النخاعي CSF عندما تكون السحايا ملتهمة. تُعدّ البنسلينات حموضاً ضعيفة وترجع التصفية السريعة من البلازما إلى الإفراز في السائل الأنوبي الكلوي بواسطة آلية نقل الأنيون anion في الكلية. لذا فإن التصفية الكلوية تتعدى كثيراً معدل الترشيح الكبيبي glomerular filtration rate (127 مل/دقيقة). ويمكن تأجيل إفراز البنسلين على نحو مفيد بإطاء البرونسيديد probenecid بالمشاركة معه، والذي ينافس على آلية النقل بنجاح. ربما ينبغي إنقاص مقدار جرعات البنسلينات للمرضى المُختلي الوظيفة الكلوية بدرجة وخيمة.

الآثار (التأثيرات) الضائرة Adverse effects. تعدّ التفاعلات الأرجية الخطر الرئيسي مع البنسلينات. تتضمن الحكة itching، والطفح rashes (أكزيمائي eczematous أو شروي urticarial)، والحمى fever والوذمة الوعائية anaphylactic. نادراً ما توجد الصدمة التأقية anaphylactic shock (حوالي 1 لكل 10000) وقد تكون قاتلة (حوالي 1 لكل 50000 - 100000 من مقررات المعالجة). وتكون الأرجيات أقل حدوثاً عندما تعطى البنسلينات فموياً وأكثر ميلاً للحدوث مع التطبيق الموضعي. يخلق الفتح الاستقلابي حلقة البيتا لاكتام مجموعة البنسيلويل penicilloyl الشديدة التفاعل والتي تتبلمر polymerises وترتبط مع البروتينات النسيجية. لتكوّن المُعَيّن المستضدي antigenic الرئيسي. يكتنف التفاعل التأقي anaphylactic أضرار الغلوبولين المناعي IgE النوعية التي يمكن تحريها في بلازما الأشخاص المتحسّسين susceptible.

تُمة أرجية متصالبة cross-allergy بين جميع الأشكال المتنوعة للبنسلينات، ربما يرجع ذلك جزئياً إلى بنائها المشتركة، وجزئياً إلى منتجات تدرّكها الشائعة لها جميعاً. تُمة أرجية متصالبة جزئية partial cross-allergy بين البنسلينات والسفالوسبورينات (10% أعظمياً) وتُعدّ هامة ولا سيما عندما يكون التفاعل تجاه أحد المجموعتين من مضادات المكروب الوذمة الوعائية أو الصدمة التأقية. ويبدو أن الكاربابينيمات carbapenems (ميروينيم وإيمينيم -

البنسلينات Penicillins	
الضيق الطيف Narrow spectrum	
(البنسلينات الطبيعية)	بنزيل البنسلين benzylpenicilline
	فينوكسي ميثيل البنسلين phenoxymethypenicillin
البنسلينات المضادة للعنقودية	كلوكساسيلين cloxacillin
Antistaphylococcal penicillins	فلوكلو كساسيلين flucloxacillin
المقاومة للبيتا لاكتاماز	
الواسعة الطيف Broad spectrum	أميسيلين ampicillin، أموكسيسيلين amoxicillin
	باكاميسيلين bacampicillin
ميسيلينام Mecillinam	بيفميسيلينام pivmecillinam
أحادي الحلقة البيتا لاكتامية	أزترينام ¹ aztreonam
Monobactam (فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام فقط)	
مضاد للزائفة Anti-pseudomonal	تيكارسيلين ticarcillin
كربوكسي بنسلين Carboxypenicillin	بيبراسيلين piperacillin
أوراييدو بنسلين Ureidopenicillin	
توليفات البنسلين مع مضادات البيتا لاكتاماز	كو-أموكسيكلاف co-amoxiclav، بيبراسيلين - تازوباكلام piperacillin-tazobactam، تيكارسيلين - كلافيولانات ticarcillin-clavulanate
الكاربابينيمات Carbapenemes	ميروينيم meropenem، إيمينيم - سيلاستاتين imipenem-cilastatin

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics ينحرب بنزيل البنسلين بالحمض المعدي وهو غير ملائم للاستعمال بالفم. تقاوم البنسلينات الأخرى، مثل فينوكسي ميثيل البنسلين، الحمض وتُمتص في المعى الدقيق العلوي. عادةً ما يكون العمر النصفى $t_{1/2}$ للبنسلينات > 2 ساعة. تتوزع البنسلينات على

¹ ليس بنسليناً تماماً ولكنه ذو طيف مشابه وذو مفعول يتضمن بعض الفعالية المضادة للزوائف antipseudomonal.

thrombocytopenia أو التهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis. توجد البنسلينات بأملاحها الصودية والبوتاسية التي يتَّحَمَّ أخذها بمقادير هامة عندما تستخدم جرعة كبيرة من مضاد المكروب. ينبغي أن يدرك الأطباء هذا المصدر غير المتوقع من الصوديوم أو البوتاسيوم، ولاسيما عند المصابين بالداء الكلوي أو القلبي. تُسبب التراكيز البلازمية المرتفعة جداً من البنسلينات الاختلاجات convulsions. وقد يسبب إعطاء الكو-أموكسيلاف co-amoxiclav والفلوكلوكساسيلين flucloxacillin بجرعات كبيرة ولمدة طويلة سمية كبدية عند المسنين.

البنسلينات الضيقة الطيف

NARROW SPECTRUM PENICILLINS

بنزليل البنسلين (البنسلين G)

Benzylpenicillin (penicillin G)

يستعمل بنزليل البنسلين (العمر النصفى 0.5 ساعة) عند الحاجة إلى التراكيز البلازمية المرتفعة. ويعني العمر النصفى القصير أنه يجب أن تكون الجرعات، المتباعدة على نحو معقول، ضخمة للمحافظة على التركيز العلاجي. والحمد لله، فإن النسبة العلاجية الضخمة غير الاعتيادية للبنسلين تسمح للموجات الناتجة بأن تكون قابلة للتحمل². يُطرح بنزليل البنسلين بواسطة الكلية، حيث يُفرز حوالي 80% على نحو فعال بواسطة الأنبوب الكلوي وهذا ما يمكن إحصاءه بواسطة البرونيسيد probencid، مثلاً لإنقاص تواتر الحقن للأطفال الصغار أو بغية المعالجة بجرعة مفردة كحالة داء السيلان gonorrhoea.

الاستعمالات Uses (راجع الجدول 1.11). يُعدّ بنزليل

البنسلين فعالاً جداً ضد العقديّة الرئوية Streptococcus pneumoniae والعقدية الحالة للدم B,A من مجموعة لانسفيلد Lancefield (العقدية المقيحة Streptococcus pyogenes).

سيلاستاتين imipenem-cilastatin) وأحادي حلقة البيتا لاكتام monobactam الآز تريونام aztreonam ذات اختطار أقل كثيراً من حيث التفاعلية المتصالبة.

إن القصة المرضية للاستجابة الضائرة السابقة تجاه البنسلين تعدّ قيّمة عند محاولة التكهن فيما إذا كان المريض سيتعرض لتفاعل أرجي. يمكن أخذ التفاعلات من النمط العاجل immediate-type reactions كالشرى، والوذمة الوعائية والصدمة التأقية للإشارة إلى الأرجية، ولكن تفسير الطفح البقعي الحطاطي maculopapular rashes يُعدّ أصعب. لَمَّا كان الدواء البديل موجوداً عادةً فمن الأفضل تجنب البنسلين عندما يوجد شك في الأرجية، مع أن الحالة مُشَخَّصة بدون شك وقد تكون عابرة (راجع أدناه).

عندما يكون تاريخ الأرجية غير جازم ولا بد من وصف البنسلين، فإن وجود أضداد الغلوبولين المناعي IgE في المصل serum يُعدّ مؤشراً مفيداً على التفاعلات المتواسطة بهذه الأضداد، أي التفاعلات العاجلة (نمط 1). ويمكن كذلك إنجاز اختبار داخل الأدمة intradermal من أجل الأرجية باستخدام مقادير معيارية من مزيج من المُعَيّن الرئيسي (المُسْتَقْلَب) (بنزليل البنسيللويل المتعدد الليزين benzylpenicilloyl polysine) والمُعَيّنات الصغرى (مثل بنزليل البنسلين)، الأرجية التفاعل؛ إذ يشير ظهور تفاعل الوهيج flare والانتثار weal إلى استجابة إيجابية. إن حقيقة أن حوالي 10% فقط من المرضى ذوي تاريخ "الأرجية للبنسلين" يستجيبون توحى بأن معظم الموسمين labeled بالأرجية ليسوا متأرجحين للبنسلين أو ليسوا متأرجحين لزمن طويل.

تتضمن الآثار الضائرة الأخرى (غير الأرجية) الإسهال بسبب التبدل في البت flora المعري الطبيعي الذي قد يرتقي بالمطثية العسيرة Clostridium difficile المتصاحبة مع الإسهال. تُعدّ قلة العدلات neutropenia اختطاراً عند استخدام البنسلينات (أو المضادات الحيوية الأخرى من زمرة البيتا لاكتام) بجرعة كبيرة وعادةً لمدة أطول من 10 أيام. نادراً ما تسبب البنسلينات فقر الدم anaemia، ونادراً جداً ما تسبب انحلال الدم haemolytic، وقلة الصفيحات

² هل هو من الدهشة عند الجواب الذي يجعل معظم صفوف الطلاب يصمتون عندما يُسألون عن نسبة الغور trough/الذروة peak للدواء يُعطى كل 6 ساعات وعمره النصفى 0.5 ساعة؟ (الجواب: $2^{12} = 4096$).

الكبيرة مع التصفية المنقوصة بسبب التهاب كبيبات الكلى
glomerulonephritis بالمُعَقَّد المناعي.

المستحضرات وتقدير جرعة الحقن Preparations and dosage for injection
يمكن إعطاء بنزيل البنسلين بالعضل
i.m. أو في الوريد i.v. (بحقن بلعة bolus أو بالتسريب
المستمر). ويُعَدُّ بنزيل البنسلين³ 600 ميلي غرام كل 6
ساعات كافياً للعدوى الحساسة. يتضح أن هذا غير ملائم في
الممارسة المنزلية قد يُفَضَّل مزيج من بنزيل البنسلين وأحد
أنواعه الطويلة الأمد (راجع أدناه).

يعطى 7.2 غرام يومياً بالوريد بجرعات مقسَّمة للعدوى
غير الحساسة نسبياً حيث تُحْتَجَز الكائنات الحية الحساسة
ضمن النسيج اللاوعائي (مثل التهاب الشغاف العدواني).
وعندما يُسَيِّطَر على العدوى يمكن التحوُّل إلى استخدام طريق
الفم بإعطاء فينوكسي ميثيل البنسلين، أو الأموكسيسيلين
الذين يعدَّان أكثر امتصاصاً عند البالغين.

يُعَدُّ بروكاين البنسلين procaine penicillin المُعْطَى
بالعضل فقط ملحاً ثابِتاً ويُحَرَّر بنزيل البنسلين على مدى
12 - 24 ساعة، بحسب الجرعة المعطاة. وعادةً ما تكون 360
ملي غرام كل 12 - 24 ساعة. لا توجد موافقة عامة على
مكانه في المعالجة، ولم يعد يتوافر في عدد من الدول. يفضَّل
استخدام بنزيل البنسلين في معظم العدوى الوحيدة،
ولاسيما في البداية، إذ إن بروكاين البنسلين لا يعطي تراكيز
دموية علاجية لعدة ساعات بعد الحقن وتكون تراكيز الذروة
peak أخفض بكثير.

المستحضرات وتقدير جرعة الاستعمال الفموي Preparations and dosages for oral use
ميثيل البنسلين (البنسلين V) مقاوم للحمض المعدي وبذلك
يصل إلى تماس الأمعاء الدقيقة حيث يمتص بدرجة متوسطة
ويعتص في أحيان كثيرة بطريقة مبهمة عند البالغين. وهو أقل
فعالية من بنزيل البنسلين ضد النيسيرية البنية والسحائية، فهو
غير ملائم للاستعمال في داء السيلان gonorrhoea والتهاب

عادةً ما تكون العقديات المُخَضَّرَة Viridans streptococci
حساسة مالم يكن المريض قد تناول البنسلين حديثاً. تُعَدُّ
المكورة المعوية الغائطية *Enterococcus faecalis* أقلَّ
حساسية، ولاسيما في التهاب الشغاف endocarditis، وينبغي
توليف البنسلين مع أحد الأمينوغليكوزيدات، وهو الجنتاميسين
gentamicin عادةً. إن هذا التوليف تآزري مالم تكن المكورة
المعوية مقاومة جداً للأمينوغليكوزيد؛ وتُعدُّ مثل هذه الذراري
strains أكثر تواتراً عند مرضى المستشفيات وتُمَثِّل صعوبات
كبيرة في المعالجة. يستعمل بنزيل البنسلين على أنه فعال ضد
معظم ذراري العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus*،
ولكن أكثر من 90% منها مقاومة. الآن في المستشفى
والممارسة المنزلية. يُعَدُّ بنزيل البنسلين الدواء المختار
لعدوى النيسيرية السحائية *Neisseria meningitidis* (التهاب
السحايا وإنتان الدم septicaemia بالمكورة السحائية
meningococcal)، والعصوية الجمرية *Bacillus anthracis*
(الجمرة الخبيثة anthrax)، والمطثية الحاطمة *Clostridium*
perfringens (الغثيرة الغازية gas gangrene) والكرزاز *tetani*
(الكرزاز tetanus)، والرتدية الخناقية *Corynebacterium*
diphtheriae (الخناق diphtheria)، واللولبية الشاحبة
Treponema pallidum (الزهري suphilis)، وأنواع التريمية
leptospira (داء التريميات Leptospirosis) والشعية
الاسرائيلية *Actinomyces israeli* (داء الشعيات
actinomycosis). وهو أيضاً الدواء المختار للبورلية
البورغلدورفيرية *Borrelia burgdorferi* (داء لاي Lyme
disease) عند الأطفال. تتباين حساسية النيسيرية البنية -
eria gonorrhoeae في الأجزاء المختلفة من العالم، حيث تعد
المقاومة سائدة ومنتشرة في بعض هذه الأجزاء.

الآثار الضائرة Advers effects. غير شائعة عموماً، بعيداً
عن الأرحية (أنظر سابقاً). لابدُّ من توضيح أن أوَّل مضاد
حيوي حقيقي مفيد سريرياً (1942) لا يزال في الاستخدام
وهو أيضاً من بين المضادات الحيوية الأقل سمية. يظهر اختطار
السمية المتعلقة بالجرعة (الاختلاجات) فقط عند المصابين
بالتهاب الشغاف الجرثومي، حيث يترافق مطلب الجرعات

³ 600 ميلي غرام = 1000000 وحدة، 1 ميغا وحدة mega-unit.

يتداخل مع امتصاصه بوضوح. لقد سُحبَ حديثاً من السوق في بعض الدول، بما فيها المملكة المتحدة.

الميثيسيلين *Methicillin* والأوكساسيلين *oxacillin* ينحصر استعمالهما الآن في اختبارات الحساسية مخبرياً. يُشير استعراض العقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين *methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* عند المرضى إلى أن الكائنات الحية مقاومة للفلوكلوكساسيلين والكلوكساسيلين، وجميع المضادات الحيوية الأخرى من زمرة البيتا لاكتام وغالباً إلى الأدوية الأخرى المضادة للجراثيم، ويتطلب إجراءات خصوصية للسيطرة على العدوى.

البنسلينات الواسعة الطيف

BROAD SPECTRUM PENICILLINS

تمتد فعالية هذه البنسلينات الجزئية التخليق *semisynthetic* لأبعد من المكورات الإيجابية والسلبية الغرام التي تكون حساسة لبنزليل البنسلين، وتتضمن الكثير من العصيات *bacilli* السلبية الغرام. وهي لا تقاوم إنزيمات البيتا لاكتاماز وقد نقصت فائدتها بوضوح في السنين السابقة بسبب الانتشار الزائد للكائنات الحية المنتجة لهذه الإنزيمات.

تُعَدُّ هذه العوامل كميدياً عام، أقل فعالية من بنزليل البنسلين ضد المكورات الإيجابية الغرام، ولكنها أكثر فعالية من البنسلينات المقاومة للبيتا لاكتاماز (راجع أعلاه). وهي ذات فعالية مفيدة ضد المكورات المعوية الغائطية *Enterococcus faecalis* والكثير من ذراري المستدمية النزلية *Haemophilus influenzae*. إن الامعاثيات *Enterobacteriaceae* حساسة بدرجة متفاوتة ويُعَدُّ الاختبار المخبري للحساسية هاماً. وإن الفروق بين أفراد هذه المجموعة فارماكولوجية أكثر منها حرثمية.

الأموكسيسيلين *Amoxicillin* (العمر النصفى 1 ساعة؛ والمعروف سابقاً *amoxycillin*) يُعَدُّ مضاهناً بنوياً للأمبيسيلين وهو أفضل امتصاصاً في المعى (ولاسيما بعد الطعام)، وتنجز الجرعة نفسها ضعف التركيز البلازمي تقريباً. ويعد الإسهال أقل تواتراً مع الأموكسيسيلين مقارنةً مع الأمبيسيلين. تبلغ الجرعة الفموية حوالي 250 ملي غرام كل 8 ساعات؛ وتتوافر

السحايا بالمكورات السحائية. وهو بديل مرضٍ لبنزليل البنسلين ضد العقودية الرئوية والعقدية المُقَيَّحة *Streptococcus pyogenes*، ولاسيما بعد العدوى الحادة الآتية ضمن السيطرة البدئية في المعالجة الوريدية. أما الجرعة فهي 500 ملي غرام كل 6 ساعات.

يفضَّل إعطاء جميع البنسلينات الفموية والمعدة فارغة لتحسُّب تأجيل الامتصاص الناجم عن الطعام.

البنسلينات المضادة للعنقودية

Antistaphylococcal penicillins

تُنتج جراثيم محددة إنزيمات البيتا لاكتاماز β -lactamases التي تفتِّح حلقة البيتا لاكتام الشائعة لجميع البنسلينات، فتُنهي بالنتيجة الفعالية المضادة للجراثيم. تتفاوت إنزيمات البيتا لاكتاماز في فعاليتها ضد مركبات البيتا لاكتام المختلفة بالسلاسل الجانبية المرتبطة بحلقة البيتا لاكتام والمسؤولة عن معظم هذه التأثيرات بوساطة عرقلة الستياريك/الشحم *stearic* لإتاحة الدواء إلى المقرات الإنزيمية الفعالة. فالأدوية التي تقاوم فعل البيتا لاكتاماز العنقودية *staphylococcal* β -lactamase تمارس مقاومتها بوساطة امتلاكها سلسلة الأسيل *acyl* الجانبية. وتمتلك الأدوية فعالية ضد الجراثيم الأخرى التي يُستطَبُّ لها البنسلين، ولكن بنزليل البنسلين أكثر فعالية على نحو ملموس ضد هذه الكائنات الحية حتى 20 مرة في حالات المكورات الرئوية، والعقديات الحالة للدم β - والنيسرية. وهكذا، عندما تكون العدوى مختلطة، فمن الأفضل إعطاء بنزليل البنسلين والأدوية المقاومة للبيتا لاكتاماز في الحالات الرخيمة.

تتضمن الأمثلة عن هذه العوامل ما يلي:

الفلوكلوكساسيلين *Flucloxacillin* (العمر النصفى 1 ساعة) يُعَدُّ أفضل امتصاصاً من الكلوكساسيلين *cloxacillin* ولذا يعطي تراكيز دموية أعلى. قد يسبب اليرقان الركودي *cholestatic jaundice*، ولاسيما عند استعماله لأكثر من أسبوعين أو للمرضى الذين تجاوزوا 55 عاماً.

الكلوكساسيلين *Cloxacillin* (العمر النصفى 0.5 ساعة) يقاوم التدرك بالحمض المعدى ويُمْتَصُّ من المعى، ولكن الطعام

مستحضرات الحقن ولكنه لا يقدم مزيجاً عن الأميسيلين. على كل حال يفضل الأموكسيسيلين للاستخدام الفموي بسبب توافره الحيوي الأكبر وآثاره الضائرة الأقل.

الكو أموكسيكلاف Co-amoxi-clav (الأوغستين Aug-mentin) حمض الكلافولانيك *clavulanic acid* هو جزيء بيتا لاكتام ذو فعالية داخلية مضادة للجراثيم ضعيفة ولكنه يرتبط بإنزيمات البيتا لاكتاماز على نحو متعذر العكس. ولذا يحمي البنسلين على نحو تنافسي، فيقويه ضد الجراثيم التي تعول مقاومتها على إنتاج إنزيمات البيتا لاكتاماز، أي إن حمض الكلافولانيك يعمل كمثبط "انتحاري" suicide.

يُصاغ في الأقراص بملحه البوتاسي (يكافى 125 ملي غرام من حمض الكلافولانيك) بالتوليف مع الأموكسيسيلين (250 أو 500 ملي غرام)، باسم كو أموكسيكلاف ويعد معالجة مرضية لعداوى الكائنات الحية المنتجة للبيتا لاكتاماز، في السيلين التنفسي والبولي التناسلي urogenital بوضوح. ينبغي استخدامه عندما تكون الكائنات الحية المقاومة للأموكسيسيلين والمنتجة للبيتا لاكتاماز حساسة له أو مبرهنة بالزرع وتتضمن الكثير من ذراري العنقودية الذهبية، والكثير من ذراري strains الإشريكية القولونية *Escherichia coli* وزيادة عدد ذراري المستدمية النزلية *Haemophilus influenzae*. وله فعالية مفيدة ضد أنواع الجراثيم المنتجة للبيتا لاكتاماز. يبلغ العمر النصفى 1 ساعة وأما الجرعة فهي قرص واحد كل 8 ساعات.

الأميسيلين Ampicillin (العمر النصفى 1 ساعة) يعد حمضاً ثابتاً ويمتص بدرجة متوسطة عند ابتلاعه. تبلغ الجرعة الفموية (250 ملي غرام - 1 غرام) كل 6 - 8 ساعات؛ أو 500 ملي غرام بالعضل أو في الوريد كل 4 - 6 ساعات. ويظهر حوالي ثلث الجرعة في البول دون تبدل. يتركز الدواء في الصفراء.

الآثار الضائرة Adverse effects قد يسبب الأميسيلين الإسهال ولكن وقوعه (12%) أقل مع الأموكسيسيلين. إن الأميسيلين والأموكسيسيلين هما أشيع مضادين حيويين في ترابطهما مع إسهال المطثية العسيرة *Clostridium difficile*.

مع أن هذا متعلق بتواتر استعمالهما أكثر من اختطارهما الضمني في إحداث المرض، وقد يكون أكثر مع حقن السيفالوسبورينات). للأميسيلين ومضاهته قدرة فريدة في إحداث الطفح البقعي macular rash المشابه للحصبة measles أو الحصبة rubella، وعادة ما لا تترافق مع علامات أرجية أخرى. يعد هذا الطفح شائعاً جداً عند المصابين بداء الجهاز اللمفاوي، وتلاحظ كثرة الوحيدات العدوائية infectious mononucleosis والايبيضاخ اللمفاوي lymphoid leukaemia. ما ينبغي أخذ الطفح البقعي بمعنى الأرجية تجاه البنسلينات الأخرى التي تميز لإحداث التفاعل الشروي urticarial الحقيقي. ويبدو أن مرضى الفشل الكلوي ومن يتناولون الألوبيورينول لمعالجة فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia أكثر عرضة أيضاً لطفح الأميسيلين. لقد تصاحب اليرقان الركودي cholestatic jaundice مع استخدام الكو أموكسيكلاف حتى بعد 6 أسابيع من إيقافه؛ قد يكون حمض الكلافولانيك هو المسؤول.

الميسيلينام MECILLINAM

البيفميسيلينام pivmecillinam (العمر النصفى 1 ساعة) هو عامل فموي وثيق الصلة مع البنسلينات الواسعة الطيف ولكن مع فعالية مضادة للجراثيم مختلفة بمقتضى امتلاكه لفئة كبيرة للبروتين الرابط للبنسلين. وهو فعال ضد الكائنات الحية السلبية الغرام التي تتضمن الأمعائيات المنتجة للبيتا لاكتاماز ولكنه غير فعال ضد الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* وقريباتها، وضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام. يتحلل البيفميسيلينام في الجسم الحي إلى شكل فعال هو الميسيلينام *mecillinam* (ضعيف الامتصاص عن طريق الفم). ويستعمل لعلاج عدوى السبيل البولي. قد يحدث الإسهال وألم البطن.

أحادي حلقة البيتا لاكتام MONOBACTAM

الآزترينام Aztreonam (العمر النصفى 2 ساعة) يعد أول فرد من هذا الصنف من المضادات الحيوية البيتا لاكتامية. وهو فعال ضد الكائنات الحية السلبية الغرام بما فيها الزائفة

الزنجارية، والمستدمية النزلية والنيسرية السحائية وداء السيلان gonorrhoeae. يستخدم الأرتريونام لمعالجة إنتان الدم septicaemia وعداوى السبيل البولي المعقدة، وعداوى السبيل البولي السفلي بسليبات الغرام وداء السيلان. تتضمن الآثار الضائرة التفاعلات في مقر التسريب، والطفح، والإنزعاج المعدي المعوي، والتهاب الكبد وقلة الصفيحات thrombocytopenia وقلة العدلات neutropenia. ويبدو أن له احتطاراً ضئيلاً في إحداث أرجية البيت لاكتام، وقد يستخدم بحذر عند بعض المرضى المتأرجين من البنسلين.

البنسلينات المضادة للزوائف

ANTIPSEUDOMONAL PENICILLINS

الكربوكسي بنسلينات Carboxypenicillins

لها الطيف نفسه المضاد للجراثيم عموماً مثل البنسلين (وهي حساسة لمركبات البيت لاكتاماز)، ولكن لها قدرة إضافية في تحطيم الزائفة الزنجارية وأنواع المتقلبة Proteus الإيجابية الإندول indole.

التيكارسيلين Ticarcillin (العمر النصفى 1 ساعة) يوجد بالتوليف مع حمض الكلافولانيك (باسم Timentin)، مما يوفر فعالية أكبر ضد الكائنات الحية المنتجة للبيت لاكتاماز. يعطى بالعضل أو حقناً وريدياً بطيئاً أو تسريباً وريدياً سريعاً. لاحظ أن التيكارسيلين يوجد كملح ثنائي الصوديوم حيث يُحرَّر كل 1 غرام حوالي 5.4 ملي مول من الصوديوم الذي ينبغي مراعاته عند معالجة المرضى ذوي الوظيفة القلبية أو الكلوية المختلة. تزيل الكربوكسي بنسلينات فعالية الأمينوغليكوزيدات عند إعطاء كل من الدوائين في الحقنة نفسها syringe أو في جهاز التسريب الوريدي نفسه.

الأريدوبنسلينات Ureidopenicillins

وهي مُبتكرة من جزيء الأميسيلين، مع سلسلة جانبية مشتقة من اليوريا urea. إن مزاياها الرئيسية الزائدة عن الكربوكسي بنسلينات هي نجاعتها الأكبر ضد الزائفة الزنجارية وحقيقة أنها أملاح أحادية الصوديوم فتحرر حوالي 2 ملي مول من الصوديوم لكل غرام من مضاد الجراثيم وسطياً

(راجع أعلاه) وهكذا تكون أكثر مأمونية حيث ينبغي تجنب حمولة الصوديوم الزائدة على نحو خاص. تتدرّك بالكثير من إنزيمات البيت لاكتاماز. يجب إعطاء الأريدوبنسلينات حقناً وتنطرح في البول على نحو رئيسي. ويُعدّ التراكم عند ذوي الوظيفة الكلوية الضعيفة أقل من البنسلينات الأخرى إذ إن 25% من الأريدوبنسلينات يطرح في الصفراء bile. يتسلّ الملمح غير الاعتيادي لحرائكها في أن التركيز البلازمي يرتفع على نحو غير تناسبى/طردي مع تزايد الجرعة، أي إنها تُظهر حرائك التشبع saturation (الرتبة صفر).

توفر الأريدوبنسلينات مع الأمينوغليكوزيدات تأثيراً تآزرياً ضد إنتان الدم بالزائفة pseudomonas ولكن إعطائهما في السائل نفسه يزيل فعالية الأمينوغليكوزيد (مثل حالة الكربوكسي بنسلينات، راجع أعلاه).

الآزولوسيلين Azlocillin (العمر النصفى 1 ساعة)، فعال جداً ضد عداوى الزائفة الزنجارية، وهو أقل فعالية من الأريدوبنسلينات الأخرى ضد الكائنات الحية السلبية الغرام الأخرى وقد سُحب من السوق حديثاً في كثير من الدول.

البيراسيلين Piperacillin (العمر النصفى 1 ساعة) يملك الفعالية نفسها أو أكثر قليلاً من الأزولوسيلين ضد الزائفة الزنجارية ولكنه أكثر فعالية ضد الكائنات الحية السلبية الغرام الشائعة. وهو متوافر أيضاً كتوليف مع مشبط للبيت لاكتاماز هو التازوباكتام tazobactam (باسم تازوسين tazocin).

السفالوسبورينات Cephalosporins

استُحصلت السفالوسبورينات أولاً من فطر رأسية الأبواع Cephalosporium المُستزَع من قرب مصب مياه المجارى السردينية Sarinian في البحر عام 1945؛ وتعدّ بنائها الجزئية وثيقة الصلة بالبنسلين، وقد أدخل الكثير من الأشكال الجزئية التخليق. تتضمن السفالوسبورينات الآن مجموعة من المضادات الحيوية الواسعة الفعالية والقليلة السمية. وسُيُستعمل مصطلح السفالوسبورينات هنا في السياق العام مع أن بعضها يُعدّ من السيفاميسينات cephamycins بالتحديد، ومثالها السيفوكسيتين cefoxitin والسيفوتيتان cefotetan.

كافية لوجوده في (الجدول 1.12).

الآثار الضائرة Adverse effects تمتد السيفالوسبورينات جيدة التحمل. إن معظم التأثيرات غير المرغوبة الاعتيادية هي تفاعلات أرجية من غمط أرجية البنسلين. ثمة أرجية متصالبة بين البنسلينات والسيفالوسبورينات تكتنف حوالي 7% من المرضى؛ وينبغي عدم استخدام السيفالوسبورين إذا أبدى المريض تفاعلاً أرجياً وخيماً أو عاجلاً فيما مضى أو عندما يكون اختبار المصل أو الجلد إيجابياً تجاه أرجية البنسلين. قد يحدث الألم في مقرات الحقن الوريدي أو العضلي. قد تحدث قلة الصفائح، وفقر الدم الإنحلالي، وقلة العدلات، والتهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis أو اختبارات تدل على شذوذ وظيفة الكبد عند الاستمرار بالسيفالوسبورينات لأكثر من أسبوعين ولاسيما بالجرعات الكبيرة؛ وتُعكس هذه التأثيرات بإيقاف الدواء. قد يوجب الطيف الواسع من الفعالية لسيفالوسبورينات الجيل الثالث لفرصة العدوى بالجراثيم المقاومة أو بالمبيضة البيضاء *Candida albicans* والإسهال بالمطية العسيرة *Clostridium difficile*. يُنجز السيفترياكسون ceftriaxone تراكيز مرتفعة في الصفراء، كملح للكالسيوم، قد يؤرث لحدوث أعراض مشابهة للتحصّي الصفراوي cholelithiasis (تُحصّ صفراوي كاذب biliary pseudo-lithiasis). قد يسبب السيفامندول cefamandole عَوَز البروثرومين وتفاعلاً مشابهاً لثنائي السلفيرام disulfiram بعد ابتلاع الكحول.

مضادات الجراثيم الأخرى من زمرة البيتا

لاكتام Other β -lactam antibacterials

الكاربابينيمات CARBAPENEMS

إن طيف أفراد هذه المجموعة أوسع من جميع مضادات الجراثيم المتوافرة حالياً، وهي مبيدة جراثيم ضد معظم الجراثيم الممرضة الهوائية aerobc واللاهوائية anaerobic الإيجابية الغرام والسلبية الغرام. تقاوم الحلمة بوساطة معظم إنزيمات البيتا لاكتاماز. تُعدّ مشاهات الزوائف الكاذبة pseudomonas

طرز الفعل Mode of action هو ذاته الذي لمركبات البيتا لاكتام β -lactams، أي إن السيفالوسبورينات تُحلّ بتخليق جدار الخلية الجرثومية ولذا فهي مبيدة للجرثوم bactericidal. تُبدي السيفالوسبورينات إبادة للجراثيم معتمدة على الزمن. يمنح إضافة السلاسل الجانبية المتنوعة إلى جزئي السيفالوسبورين تنوعاً في الحركية الدوائية pharmacokinetics والفعاليات المبيدة للجراثيم. يمكن حماية حلقة البيتا لاكتام بمناورات بنوية ينتج عنها مركبات ذات فعالية محسنة ضد الكائنات الحية السلبية الغرام؛ وتكون النتيجة الطبيعية الشائعة فقدان مثل هذه العوامل لبعض من فعاليتها ضد الإيجابية الغرام. تقاوم السيفالوسبورينات هجوم إنزيمات البيتا لاكتاماز ولكن الجراثيم تُنشئ مقاومة لها بوسائل أخرى. ينبغي مراعاة العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) بأنها مقاومة لجميع السيفالوسبورينات.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. عادة ما تُطرح السيفالوسبورينات دون تبدل في البول، ولكن بعضها، بما في ذلك السيفوتاكسيم، يكون مستقبلاً منزوع الأسيتيل desacetyl له بعض الفعالية المبيدة للجراثيم. ويُفرز الكثير منها على فهو فعال بالأنبوب الكلوي، ويمكن إحصار هذه العملية بالبروينسيد probenecid. وكبدأ، ينبغي إنقاص جرعة السيفالوسبورينات عند المرضى الضعيفي الوظيفة الكلوية. إن السيفالوسبورينات عموماً ذات عمر نصفي 1 - 4 ساعات مع وجود استثناءات (فمثلاً العمر النصفي للسيفترياكسون ceftriaxone حوالي 8 ساعات). يسمح التوزع الواسع في الجسم بمعالجة العدوى في معظم الأماكن وتتضمن العظم، والنسيج الرخو، والمضلات والسائل النخاعي CSF (في بعض الحالات). توجد المعطيات الفردية عن السيفالوسبورينات في (الجدول 1.12).

التصنيف والاستعمالات Classification and uses

تُصنّف السيفالوسبورينات على نحو ملائم في أجيال ذات خصائص حرائكية ومبيدة للجراثيم متشابهة؛ وقد جعلت العوامل الأحدث هذا التصنيف أقل دقة ولكنه يحتفظ بفائدة

الجدول 1.12: السيفالوسبورينات

الجدول 1.12: السيفالوسبورينات			
الدواء	العمر النصفي (ساعة)	الإطراح في البول (%)	تعليق
الجيل الأول			
<i>Parenteral</i> حقناً			
السيفازولين Cefazolin	2	90	قد يستخدم لعدوى العقنودية ولكنه استُبدل به السيفالوسبورينات الأحدث
السفرادين Cefradine (فمويًا أيضًا)	1	86	
<i>Oral</i> الفموية			
السيفاكلور Cefaclor	1	86	جميعها متشابهة جدًا. فعالة ضد الممرضات التنفسية الشائعة، العقدية الرئوية والموراكسيلا النزلية Moraxella catarrhalis ولكنها ذات فعالية ضعيفة ضد المستدمية النزلية (باستثناء السيفاكلور). فعالة أيضًا ضد الإشريكية القولونية التي تثبت مقاومتها على نحو متزايد تجاه الأموكسيسيلين والتريميثوبريم. قد تستخدم للعدوى غير المصحوبة بمضاعفات في السبيل التنفسي العلوي والسفلي، والسبيل البولي والنسج الرخوة، وكمعالجة متتابعة عندما تأتسى الأدوية الحقنية بمدى تحت السيطرة
السيفادروكسيل Cefadroxil	2	88	
السيفالكسين Cefalexin	1	88	
الجيل الثاني			
<i>Parenteral</i> حقناً			
السيفوكسيتين Cefoxitin	1	90	أكثر مقاومة لإنزيمات البيتا لاكتاماز من الجيل الأول، وفعالة ضد العقنودية الذهبية، والعقدية المقيحة، والعقدية الرئوية، وأنواع النيسرية، والمستدمية النزلية وكثير من الامعاثيات. يقتل السيفوكسيتين أيضًا العصوانية الهشة Bacteroides fragilis ويُعد فعالاً في العدوى البطنية والحوضية.
(سيفاميسين cephamycin) (يُعد السيفوتيتان cefotetan مشاهماً)			
السيفوروكسيم Cefuroxime	1	80	يمكن إعطاء السيفوروكسيم لالتهاب الرئة الشائع المكتسب من المجتمع، سببه الشائع العقدية الرئوية (ليس عندما يكون الكائن الحي المسبب هو الفطيرة الرئوية Mycoplasma pneumoniae، أو الفيلقية Legionella أو المتدثرة Chlamydia). يستخدم الشكل الفموي cefuroxime axetil أيضًا لمحال العدوى المُجدولة لسيفالوسبورينات الجيل الأول الفموية (راجع أعلاه).
السيفامندول Cefamandole	1	75	
الجيل الثالث			
<i>Parenteral</i> حقناً			
السيفوديزيم Cefodizime	3	80	أكثر فعالية من الجيل الثاني ضد الكائنات الحية السلبية الغرام مع احتفاظها بالفعالية المفيدة ضد الجراثيم الإيجابية الغرام. يستعمل السيفوتاسيم والسيفتيزوكسيم والسيفترياكسون للعدوى الخطيرة مثل إتان الدم، والتهاب الرئة والالتهاب السحاي. يستخدم السيفترياكسون أيضًا لداء السيلان وداء لام Lyme.
السيفوتاكسيم Cefotaxime	1	60	
السيفتازيديم Cefazidime	2	88	لايم Lyme.
السيفتيزوكسيم Cefprozime	1	90	
السيفترياكسون Ceftriaxone	8	56 (44) بالصفراء	
<i>Oral</i> الفموية			
السيفيكسيم Cefixime	4	23 (77) بالصفراء	فعالة ضد مجال من الكائنات الحية والإيجابية الغرام والسلبية الغرام بما فيها العقنودية الذهبية (باستثناء السيفيكسيم)، والعقدية المقيحة، والعقدية الرئوية، وأنواع النيسرية، والمستدمية النزلية والكثير من الأمعاثيات (باستثناء السيفيدوكسيم). تستخدم لعلاج عدوى السبيل البولي والسبيل التنفسي العلوي والسفلي.
السيفتوبوتين Cefibuten	2	65	
السيفيدوكسيم بروكسيتيل Cefpodoxime proxetil	2	80	

relatives فقط، ذات مقاومة طبيعية أحياناً، أما المقاومة المكتسبة فغير شائعة لجميع الأنواع.

الإيميبينيم Imipenem

تُزال فعالية الإيميبينيم (العمر النصفى 1 ساعة) من خلال الاستقلاب في الكلية إلى منتجات سامة جداً للأنياب الكلوية؛ إن توليف الإيميبينيم مع السيلاستاتين cilastatin (باسم Primaxin)، مثبط نوعي لثنائي هيدروبيتيداز dihydro-peptidase - الإنزيم المسؤول عن استقلابه الكلوي - يمنع إزالة الفعالية والسمية.

يستعمل الإيميبينيم لمعالجة إتان الدم، ولاسيما الكلوي المنشأ، والعدوى داخل البطن والالتهاب الرئوي المستشفوي. من شروط الإيميبينيم أن يعطى 1 - 2 غرام/يوم تسريعاً وريدياً على 3 - 4 جرعات؛ يوصى بإنقاص الجرعات عند اختلال الوظيفة الكلوية.

الآثار الضائرة Adverse effects. قد يسبب إنزعاجاً معدياً معوياً يتضمن الغثيان، واضطرابات الدم، والتفاعلات الأرجية، والتخليط confusion والاختلاجات.

المروينيم Meropenem (العمر النصفى 1 ساعة) يشبه الإيميبينيم ولكنه ثابت تجاه ثنائي هيدروبيتيداز dihydro-peptidase لذا يمكن إعطاؤه بدون السيلاستاتين cilastatin. ينفذ إلى السائل النخاعي CSF ولا يتصاحب مع الغثيان أو الاختلاجات.

المنبطات الأخرى لتخليق جدار الخلية

Other inhibitors of cell wall synthesis

الفانكوميسين Vncomycin

يعمل الفانكوميسين (العمر النصفى 8 ساعات)، وهو "بيتيد سكري glycopeptide" أو "بيتوليد peptolide" على الكائنات الحية المتكاثرة بتثبيط تشكيل جدار الخلية في مقر مختلف عن مضادات الجراثيم البيتيا لاكتامية. إنه مبيد جرثومي ضد معظم ذراري المطثيات clostridia (عما فيها المطثية العسيرة Clostridium difficile)، وجميع ذراري العنقودية الذهبية (عما

فيها المنتجة للبيتيا لاكتاماز والذراري المقاومة للميثيسيلين methicillin)، والعنقوديات السلية المُخَثَّرَة coagulase، ومجموعة العقديات المُخَثَّرَة viridans وكذلك المكورات المعوية enterococci، أي الكائنات الحية العديدة التي تسبب التهاب الشغاف.

إن الفانكوميسين ضعيف الامتصاص من المعى ويعطى في الوريد للعدوى المجموعية، عندما لا يوجد مستحضر عضلي مُرضٍ. يتوزع على نحو فعال في نُسُج الجسم ويُزال بالكلية.

الاستعمالات Uses يُعد الفانكوميسين فعالاً في حالات التهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous colitis المتصاحب مع المضاد الحيوي (المُحدث بالمطثية العسيرة، أو بالعنقوديات على نحو أقل شيوعاً) بجرعة 125 ملي غرام كل 6 ساعات بالفم (رغم تفضيل الميترونيدازول بالفم عليه، لأنه فعال مثله وأقل تكلفة). يمكن إعطاء توليفة مع الأمينوغليكوزيد في الوريد في التهاب الشغاف بالعقدية عند المرضى المتأرجحين لينزيل النسلين. يمكن استخدامه أيضاً للعدوى الوحيدة بالعنقوديات ذات المقاومة المتعددة. يستهدي التحريج dosing برصد التركيز البلازمي.

الآثار الضائرة Adverse effects. يعد الضرر السمعي auditory السبب الرئيسي للفانكوميسين. قد يتحسن الطنين tinnitus والصمم deafness بإيقاف الدواء. تحدث السمية الكلوية أيضاً والتفاعلات الأرجية. قد يسبب التسريب الوريدي السريع طفحاً بقعياً حطاطياً maculopapular rash ربما بسبب إطلاق الهيستامين (متلازمة "الشخص الأحمر").

التايكوبلانين Teicoplanin يتعلّق بينوياً بالفانكوميسين ويُعدّ فعالاً ضد الجراثيم الإيجابية الغرام. يسمح عمره النصفى البالغ 50 ساعة بإعطائه مرة يومياً في الوريد أو بالعضل. يستخدم للعدوى الوحيدة بالجراثيم الإيجابية الغرام التي تتضمن التهاب الشغاف، والتهاب الصفاق peritonitis عند المرضى الجوالين ambulatory الخاضعين للدّيال dialysis الصفاقي المزمن. وهو أقل مبيلاً لإحداث سمية سمعية أو كلوية من الفانكوميسين، ولكن رصد المصل مطلوب للمرضى المعتّلين على نحو وخيم وذوي الوظيفة الكلوية المتبدّلة لتأكيد

إنجاز التراكيز المصلية بدرجة كافية.

البيتيد. تكون البروتينات الشاذة الناتجة قاتلة للمكروب، أي إن الأمينوغليكوزيدات مبيدة للجراثيم bactericidal وتبدي قتلاً للجراثيم معتمداً على التركيز.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. الأمينوغليكوزيدات ذوابة في الماء ولا تعبر أغشية الخلية بسرعة. إن ضعف الامتصاص من المعى يجعل إعطاءها في الوريد أو بالعضل ضرورياً للاستخدام الجموعي وتوزع على نحو رئيسي في السائل خارج الخلوي؛ ويُعدّ الانتقال إلى السائل الدماغي الشوكي (السائل النخاعي) ضعيفاً حتى عندما تكون السحايا ملتهبة. يبلغ عمرها النصفى 2 - 5 ساعات.

تُزال الأمينوغليكوزيدات دون تبدل ولاسيماً بالترشيح الكلبي، وتُنجز تراكيز مرتفعة في البول. يحدث تراكم هام في قشرة الكلية مالم يوجد مرض متّني parenchymal كلوي وخيم. ينبغي قياس التركيز البلازمي بانتظام (وعلى نحو متكرر عند المرضى المختلين كلوياً) ويُعدّ الرصد مرتين أسبوعياً تقريباً أمراً جيداً عملياً حتى إذا كانت وظيفة الكلية طبيعية. ويجب أن يكون الرصد دقيقاً جداً مع المعالجة المطوّلة مثل التهاب الشغاف (جنتاميسين gentamicin). ينبغي إنقاص الجرعة لتعويض درجات التباين في اختلال الكلية، بما في ذلك كبر السن الطبيعي. أدّت الدعاوى القانونية الكثيرة جداً من المرضى ضد الأطباء بسبب الإهمال في هذه الساحة إلى دفعات تعويضية ضخمة، ولاسيما من أجل التسميم الأذني ototoxicity.

تقوم الممارسة الحالية على إعطاء الأمينوغليكوزيدات كجرعة يومية مفردة أفضل من جرعتين أو ثلاث جرعات يومياً. تتوافر الحسابات الخوارزمية Algorithms لتهدّي مثل هذا التجرّيع dosing وفقاً لوزن المرضى ووظيفة الكلية، ونحتاج إلى مقايضة تراكيز الغور trough فقط في هذه الحالة. ربما تكون المعالجة بجرعة يومية مفردة أقل سمية أذية وكلوية من تدابير الجرعة المجزأة، ويبدو أنها بالفعالية نفسها. تُعدّ التراكيز البلازمية المرتفعة المباشرة الناتجة عن التجرّيع اليومي المُفرّد ذات ميزة للمصابين بإنتان الدم الحاد، على سبيل المثال، إذ تُبدي الأمينوغليكوزيدات قتلاً للجراثيم معتمداً على

أصبح الانتشار الزائد للمقاومة الهامة سريراً وكذا نقصان حساسية الجراثيم للفاانكوميسين والتايكوبلانيّن هَمّاً خطيراً حديثاً مع طارئة المكورات المعوية المقاومة للفاانكوميسين (VRE) vancomycin-resistant enterococci أو المكورات المعوية المقاومة للبيتيد السكري glycopeptide-resistant enterococci (GRE) والعنقودية الذهبية المتوسطة المقاومة للفاانكوميسين vancomycin-intermediate resistant Staphylococcus aureus (VISA, GISA). لقد جرى التبليغ عن ذرية واحدة فقط من العنقودية الذهبية المقاومة للفاانكوميسين الموجودة طبيعياً، ولكن بدون شك ستنشأ هذه المقاومات مع الزمن وسيكون مَرَحَباً بظهور المضاد الحيوي الفعال ضد الجراثيم الإيجابية الغرام ذات المقاومة المتعددة للأدوية، مثل الكينوبريستين guinupristin والدالفوبريستين dalfopristin وكذلك اللينيزوليد linezolid. يستعمل السيكلوسيرين cycloserine للسّل tuberculosis المقاوم للدواء (راجع أدوية السّل).

تنشيط تخليق البروتين

Inhibition of protein synthesis

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides

استُحصل على الستريتوميسين من المتسللة السنجابية *Streptomyces griseus* عام 1944، المستزعة من حقل مُسمّد عضوياً بكثافة، ومن حلق الدجاج أيضاً، وذلك في أحد الأبحاث التي أعقبها البرهان على النجاعة السريرية للبنسلين. تشابه الأمينوغليكوزيدات بعضها الآخر في طرز عملها، وحرائكها الدوائية، وخصائصها العلاجية والسامة. وتعكس الفروق الرئيسية في استخدامها تباين مجال فعاليتها المضادة للجراثيم؛ وتُعدّ المقاومة المتصالبة متفاوتة.

طرز الفعل Mode of action. تعمل الأمينوغليكوزيدات داخل الخلية بالارتباط مع الريباسات ribosomes بطريقة تجعل نتاليات الحموض الأمينية غير الصحيحة تدخل في سلاسل

التركيز.

الفعالية المضادة للجراثيم Antibacterial activity. تُعدّ الأمينوغليكوزيدات عموماً فعالة ضدّ العقنوديات والكائنات الحية الهوائية aerobically السلبية الغرام التي تتضمن جميع الأمعايات تقريباً؛ وسنشرح الفروق الفردية في الفعالية لاحقاً. تزايد المقاومة الجرثومية للأمينوغليكوزيدات، ولكن تتوزع المشكلة على نحو غير متجانس بالنوعية وبوضوح باكتساب البلاسميدات plasmids التي تحمل مورثات الترميز coding لتكوين الإنزيمات المخربة للدواء. تندر مقاومة الجنتاميسين في العوامل المرضية المكتسبة في المجتمع في كثير من مستشفيات المملكة المتحدة.

الاستعمالات، تتضمن ما يلي:

عدوى العصبية السلبية الغرام، ولاسيما إنتان الدم septicemia، وإنتانات الكلية والحوض والبطن. يبقى الجنتاميسين الدواء المختار ولكن قد يُفضّل التوبراميسين tobramycin للعدوى المحدثة بالزائفة الزنجارية. يمتلك الأميكاسين amikacin الطيف المضاد للجراثيم الأوسع من الأمينوغليكوزيدات ولكن يفضل إذخاره للعدوى المتسببة بالكائنات الحية المقاومة للجنتاميسين. لما كانت معدلات المقاومة الموضعية منخفضة فمن الممكن تضمين الأمينوغليكوزيدات كأفضل تدبير علاجي تخميني بدئي لمعالجة إنتان الدم الوخيم قبل استعراف الكائن (الكائنات) الحي المُسبّب. ويمكن الاستبدال باستخدام مضاد حيوي قوي وأقل سمية عند معرفة نتائج الزرع (48 - 72 ساعة)، وتُعدّ السمية نادرة جداً بعد مثل هذا المقرر العلاجي القصير.

- التهاب الشغاف endocarditis الجرثومي. ينبغي أن يشمل التوليف المضاد للمكروب من أجل عدوى المكورات المعوية والعقيدة والعنقودية في صمّامات القلب على أمينوغليكوزيد، وهو الجنتاميسين عادةً، وكذلك من أجل معالجة التهاب الشغاف السريري الذي يفشل في إعطاء زرع دم إيجابي.
- العدوى الأخرى: السلّ، والتولاريمية tularaemia، والطاعون plague، وداء البروسيلات brucellosis.

- الاستعمالات الموضعية: إنّ النيوميسين neomycin والفرايميسين سامين جداً للاستخدام المجموعي ولكنهما فعالان للمعالجة الموضعية لعدوى المتحمّة conjunctiva أو الأذن الخارجية. وكثيراً ما يستعملان في توليفات مضادة للجراثيم على نحو انتقائي لإزالة التلوث من أمعاء المرضى الذين يتناولون معالجة مكثفة كابتة للساعة. يُعطى التوبراميسين tobramycin بالإستنشاق لمعالجة سوّرات التليف الكيسي cystic fibrosis العدوائية. قد يحدث امتصاص مجموعي كافٍ للتوصية بمقاييس تراكيز المصل عند مثل هؤلاء المرضى.

الآثار الضائرة Adverse effects. تُعدّ سمية

الأمينوغليكوزيد خطرة عندما تكون الجرعة المعطاة مرتفعة أو مع الأمد الطويل، وتُعدّ الاختطار أكبر عندما تكون التصفية الكلوية غير كافية (بسبب المرض أو العمر)، وبالمشاركة مع الأدوية الأخرى الشديدة السمية الكلوية (مثل مدرات العروة loop diuretics، والأمفوتريسين anphotericin B) أو عندما يكون المريض مصاباً بالجفاف dehydrated. قد تأخذ الآثار الضائرة الأشكال التالية:

- تسميم الأذن Ototoxicity. قد يحدث ضرر دهليزي vestibular وسمعي auditory، مسبباً فقدان السمع، والدوار vertigo والطنين tinnitus التي قد تكون دائمة (راجع أعلاه). قد يعطي الطنين تحذيراً عن ضرر العصب السمعي. تتضمن العلامات المبكرة عن السمية الدهليزية الصداع المتعلق بالحركة، والدوخة dizziness أو الغثيان. يمكن أن يحدث تسميم أذني وخيم بالتطبيق الموضعي، ويتضمن قطرات الأذن ear drops.
- السمية الكلوية Nephrotoxicity. تبدلات متعلّقة بالجرعة والتي عادةً ما تكون قابلة للعكس، وتحدث في خلايا الأنبوب الكلوي، حيث تتراكم الأمينوغليكوزيدات. يُدرك ضغط الدم المنخفض، ومدرات العروة والعمر المتقدم على أنّها عوامل اختطار إضافية.
- الإحصار العصبي العضلي Neuromuscular blockade. قد تُحلّل الأمينوغليكوزيدات بالنقل العصبي العضلي

وتفاقم الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis وتوحي به، أو تسبب متلازمة الوهن العضلي العابرة عند ذوي النقل العصبي العضلي الطبيعي.

• التفاعلات الأخرى تتضمن الطفح، والشذوذات الدموية، التي تتضمن تثبيط النقي، وفقر الدم الانحلالي والنزف بسبب التضاد antagonism مع العامل الخامس V.

الأمينوغليكوزيدات إفرادياً

INDIVIDUAL AMINOGLYCOSIDES

الجتناميسين يعد فعالاً ضد العصيات الهوائية aerobc السلبية الغرام التي تتضمن الإشريكية القولونية، والأمعائية *Enterobacter*، والكليبيلا *Klebsiella*، والمتقلبة *Proteus* (السلبية والإيجابية الإندول indole) والزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*. ينبغي في المعالجة التخمينية الأفضل لإنتان الدم septicaemia توليف الجتناميسين مع مضاد حيوي من زمرة البتالاكتام أو مع عامل مضاد للاهوائيات antianaerobic مثل المترونيذازول، أو مع كليهما. يُعدّ الجتناميسين دواء الاختيار لإنتان الدم الوحيم بسلبية الغرام وهو فعال بالتوليف من أجل الإنتانات البطنية والحوضية. يُؤلف الجتناميسين مع بنزليل البنسلين في التهاب الشغاف بالعقدية والمكورة المعوية enterococcal ومع البنسلين المضاد للعنقودية في التهاب الشغاف بالعنقودية، ومع الأميسلين في التهاب الشغاف بالمكورة المعوية enterococcal (يُؤفّر التآزر الحقيقي إذ إنّ المكورة المعوية غير مقاومة للجتناميسين كثيراً).

الجرعة Dose تبلغ 3 - 5 ملي غرام/كيلو غرام من وزن الجسم كل يوم (الجرعة الأكبر لمعظم العدوى الوحيمية) إما كجرعة مفردة أو على ثلاث جرعات مقسمة بالتساوي. أما الحكمة في إعطاء الجرعة المفردة فتمكن في إنجاز تراكيز بلازمة ذروية peak عالية (10 - 14 ملي غرام/لتر، والتي تترابط مع النجاح العلاجية) ووقت أكبر عند التراكيز الغورية trough الأخفض (16 ساعة عند تراكيز $1 >$ ملي غرام/لتر، مما يتصاحب مع إنقاص إختطار السمية). قلّما ينبغي أن تتعدى المعالجة 7 أيام. يُزيل مرضى التليف الكيسي الجتناميسين سريعاً ويتطلبون جرعات أكبر. يعطي الجتناميسين المطبّق على العين

تراكيز قرنية corneal وخلطية مائية فعالة.

التوبراميسين Tobramycin يشبه الجتناميسين؛ وهو أكثر فعالية ضد معظم ذراري الزائفة الزنجارية وقد يكون أقل سمية كلوية. كثيراً ما يُعطى عن طريق رذاذ nebulizer لمعالجة سؤرات exacerbations التليف الكيسي العدوائي المُتسبّب بالزوائف أو الأمعائيات.

الأميكاسين Amikacin يعد ذا قيمة رئيسية لأنه أكثر مقاومة للإنزيمات الجرثومية التي تزيل فعالية الأمينوغليكوزيدات مقارنةً مع الجتناميسين. ولما كان أكثر تكلفةً فإنه يُدخّر لمعالجة عدوى الكائنات الحية المقاومة للجتناميسين. ينبغي حفظ التراكيز الذروية البلازمة بين 30 - 20 ملي غرام/لتر والتراكيز الغورية trough دون 10 ملي غرام/لتر.

النتيلميسين Netilmicin وهو أمينوغليكوزيد جزئي التخليق يُعدّ فعالاً ضد بعض الذراري الجرثومية المقاومة للجتناميسين والتوبراميسين؛ وتوحي البيئة أنه قد يكون أقل سمية أذنية وكلوية.

النيروميسين Neomycin يستعمل موضعياً على نحو رئيسي لمعالجة عدوى الجلد والعين والأذن ويستخدمه بعضهم لإنقاص الحمولة (العبء) الجرثومية bacterial load في القولون في مستحضر للجراحة المعوية، أو فشل الكبد. قد يحدث امتصاص كافٍ عبر الاستخدام الفموي والموضعي ليسبب تضرر العصب القحفي الثامن، ولاسيما بوجود الخلل الكلوي.

الفراميسيتين Framycetin يتشابه مع النيوميسين في الاستخدام والسمية.

الستربتوميسين Streptomycin بطل كخط الخيار الأول للسّل، ويمكن استعماله لقتل الذراري المقاومة من الكائن الحي organism.

السيبكينيوميسين Spectinomycin يُعدّ فعالاً ضد الكائنات الحية السلبية الغرام ولكن يتمحور استخدامه السريري في داء السيلان gonorrhea عند المرضى المتأرجين من البنسلين، أو لعدوى المكورات البنية gonococci المقاومة لأدوية البتالاكتام.

يُوحى النمو الثابت للمكورات البنية gonococci المقاومة، ولاسيما الذراري المنتجة للبتالاكتاماز بأن السيكتينوميسين سيستمر بدور هام في هذا المرض، رغم التبليغ عن مقاومة له.

التتراسيكلينات Tetracyclines

للتتراسيكلينات مجال عريض من الفعالية المبيدة للجراثيم وتُعدّ الفروق بين الأدوية الافردية صغيرة عموماً.

طرز الفعل Mode of action. تتداخل التتراسيكلينات مع تخليق البروتين بارتباطها مع ريباسات ribosomes الجراثيم ويرجع سبب فعلها الانتقائي إلى قبطها uptake الأكثر بواسطة الجرثوم مقارنة مع الخلايا البشرية. تعد التتراسيكلينات كاجمة للجراثيم bacteriostatic.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تمتص معظم التتراسيكلينات جزئياً فقط، من السبيل الهضمي، ويبقى ما يكفي من الأمعاء لتعديل النبيت المعوي flora وإحداث الإسهال. تتوزع التتراسيكلينات خلال الجسم وتعبّر المشيمة placenta. تُطرح التتراسيكلينات على نحو رئيسي في البول دون تبدل وينبغي تجنبها عندما تكون وظيفة الكلية مختلة على نحو وخيم. يُزال الدوكيسيكليين doxycycline والمينوسيكليين minocycline استثنائياً بطرق غير كلوية فَتُفَضَّلُ للمرضى ذوي الوظيفة الكلوية المختلة.

الاستعمالات Uses. إنّ التتراسيكلينات فعالة تقريباً ضد جميع الجراثيم الممرضة الإيجابية الغرام والسلبية الغرام، ولكن زيادة المقاومة الجرثومية وانخفاض الفعالية المتأصلة تُحدّ من استخدامها السريري. وتبقى أدوية الخيار الأول لعدوى المندثرات chlamydiae، والداء الببغائي psittacosis، والتراخوما (الحثر) trachoma، وداء التهاب الحوضي pelvic، والورم الحبيبي اللمفي المنقول جنسياً venereum mycoplasma (الرئوية)، والمفطورة (lymphogranuloma)، والريكتسيات rickettsiae (حمى كيو Qfever)، والتيفوس (typhus)، والضممة الكوليرية Vibrio cholerae (الكوليرا) والبرليّة borreliæ (داء لايم Lyme disease)، والحمى

الناكسة) (راجع أدناه من أجل الاستخدام في العدّ أي حب الشباب acne). ومن أشيع استعمالاتها الأخرى كخط ثانٍ لمعالجة العدوى الصغرى للحلد والنسج الرخوة ولاسيما عند المرضى المتأرجحين من مركبات البيتا لاكتام؛ وإن ما يدعو للدهشة أنّ كثيراً من ذراري MRSA لا تزال الآن حساسة للتتراسيكلينات في المملكة المتحدة.

وهناك الاستخدام غير المتوقع للتتراسيكلين في معالجة نقص صوديوم الدم المزمن بسبب متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) عندما يفشل حصر restriction الماء. يسبب الديميكولوسيكليين demeclo-ycline حالة من عدم الاستجابة للهرمون المضاد للإدرار ADH، ربما بتثبيط تكوين وتثبيط فعل الأدينوزين الأحادي الفسفات الحلقي cyclic Amp في الأنبوب الكلوي. وهو فعال وملام للاستعمال في SIADH لأن هذا الفعل يعتمد على الجرعة وقابل للعكس reversible.

التفاعلات الضائرة Adverse reaction. تشيع حرقة الفؤاد heartburn، والغثيان والقيء نتيجة تهيج المعدة، وإن محاولات إنقاص ذلك باللبن milk أو مضادات الحموضة antacids تُخلّ بامتصاص التتراسيكلينات (راجع أدناه). تحدث قلقلة لحركات المعى، بسبب تبديل النبيت المعوي، وكثيراً ما يتطور هذا إلى الإسهال والعدوى الانتهازية (التهاب القولون بسبب المضاد الحيوي أو التهاب القولون الغشائي الكاذب) التي قد تكون إضافية أو غير متوقعة. إن اضطرابات السطوح الظهارية، ربما تنجم جزئياً عن عوز معقد الفيتامين B وتنجم جزئياً بسبب العدوى الانتهازية الخفيفة بالخماثر yeasts، وفطريات العفن moulds، وتؤدي إلى ألم الفم والحلق، واللسان الأسود المُشعّر، وعسر البلع dysphagia والألم المحيط بالشرج perianal soreness. قد تقي مستحضرات الفيتامين B من أعراض السبيل الهضمي أو توقفها.

تؤخذ التتراسيكلينات انتقائياً في الأسنان والعظام النامية للجنين والأطفال، بسبب خصائصها الخالبة لفسفات

التتراسيكلينات إفرادياً

INDIVIDUAL TETRACYCLINES

التتراسيكلين Tetracycline يمكن أن يعدّ بأنه ممثلاً لمعظم التتراسيكلينات. تتطلب الجرعات الوريدية أن تكون أقل من نصف الجرعة الفموية كي تكون فعالة على نحو مشابه، بسبب الامتصاص المنقوص من المعى. يُزال التتراسيكلين بوساطة الكلية وفي الصفراء (العمر النصفى 6 ساعات). تبلغ الجرعة حوالي 250 - 500 ملي غرام كل 6 ساعات بالفم.

الدوكسيسيكليين Doxycycline يُمتصّ جيداً من المعى، حتى بعد الطعام. يُطرح في الصفراء، إلى الرزاز حيث يعاد الدخول بالانتشار عبر جدار الأمعاء الدقيقة، ولمدى مُعيّن في البول (العمر النصفى 16 ساعة). تُعوّض هذه الآليات غير الكلوية على نحو فعال عندما تكون الوظيفة الكلوية مختلة فلا تتطلب إنقاصاً للجرعة؛ يُعطى 200 ملي غرام في اليوم الأول، ثم 100 ملي غرام/يوم.

المينوسيكليين Minocycline يختلف عن بقية التتراسيكلينات في طيفه المضاد للجراثيم الذي يتضمن التهاب السحايا باليسيرية *Neisseria meningitidis* ويستخدم للوقاية من المكورات السحائية meningococcal. يمتص جيداً من المعى، حتى بعد الوجبة الغذائية، ويستقلب جزئياً في الكبد وي طرح جزئياً في الصفراء والبول (العمر النصفى 15 ساعة). لا يُعدّ انقاص الجرعة ضرورياً عندما تكون الوظيفة الكلوية مختلة؛ يعطى 200 ملي غرام بدئياً تعقبها جرعة 100 ملي غرام كل 12 ساعة. قد يسبب المينوسيكليين من دون التتراسيكلينات الأخرى اضطراباً دهليزياً vestibular قابلاً للعكس مع دوخة، وطنين واختلال التوازن، ولاسيما عند النساء.

التتراسيكلينات الأخرى تتضمن الديميكلوسيكليين demeclocycline (راجع أعلاه)، والليميسيكليين lymecycline والأوكسي تتراسيكلين oxytetracycline.

المكروليدات Macrolides

الإريثروميسين Erythromycin

يرتبط الإريثروميسين (العمر النصفى 2 - 4 ساعات)

الكالسيوم. ويُسبّب هذا نقص تنسج hypoplasia ميناء السن مع توهُد pitting وسوء تشكل القرنة (تنوعات فوق تاج الضرس) cusp، وتصبغ أصفر أو بنسى، وتزيد قابلية التسوّس caries. يمكن للمقررات العلاجية حتى القصيرة منها أن تكون ضائرة بعد الأسبوع الرابع عشر من الحمل وأثناء الأشهر القليلة الأولى من الحياة. تتطلب الوقاية من التصبغ الدائم للأسنان الأمامية تجنب التتراسيكلينات بدءاً من الشهرين الأخيرين من الحمل وحتى 4 سنوات، وللممانية سنوات من العمر بالنسبة للأسنان الأخرى (أو 12 عاماً عندما تكون الرحي/الأضراس الثالثة third molars غير موجودة). يمكن للمعالجة المطوّلة بالتتراسيكلين أيضاً أن تصبغ أظفار الأصابع عند جميع الأعمار.

أما التأثيرات على العظام بعد تكوّنها في الجنين فهي أقل أهمية سريرية لأنه ليس للتصبغ سيئة تزويقية cosmetic ولا يعدّ التعرض القليل للتتراسيكلين ميّالاً على نحو مهم لتأجيل النمو.

لما كانت التتراسيكلينات تعمل بتثبيط تخليق البروتينات الجرثومية، فإن التأثير نفسه الحادث عند الإنسان يسبب ارتفاع يوريا urea الدم (التأثير المضاد للإبتناء antianabolic). يمكن أن يكون زيادة حمل load النيتروجين هاماً سريرياً بوجود الفشل الكلوي وعند المسنين.

تعرض التتراسيكلينات التحسس الضوئي photosensitivity وغيره من الأطفاح rashes. قد يحدث ضرر للكبد أو للبنكرياس، ولاسيما عند الحوامل وفي المرض الكلوي، عند إعطاء الأدوية في الوريد. قلّما تسبب التتراسيكلينات ارتفاع الضغط الحميد داخل القحف benign intracranial hypertension، والدوخة وغيرها من التفاعلات العصبية.

التأثيرات Interactions تُنقص منتجات الألبان الامتصاص لدرجة كبيرة ولكن مضادات الحموضة antacids ومستحضرات الحديد iron تفعل ذلك أكثر بكثير، بوساطة خَلْب chelation الكالسيوم والألمنيوم والحديد.

الفيالفة. تقوم استرات الإثيل سوكتينات ethylsuccinate والستيارات stearate للإريثروميسين بإنتاج تراكيز بلازمية أخفض من الدواء الفعال مقارنةً مع الجرعة نفسها من الإستولات estolate.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يُعد الإريثروميسين غير سام بوضوح، ولكن يمكن للإستولات estolate أن تسبب التهاب كبد ركودي cholestatic hepatitis مع ألم بطن وحمى قد يلتبسَان confused مع التهاب الكبد الفيروسي، وانهاب المرارة الحاد acute cholecystitis أو التهاب البنكرياس الحاد. وقد يكون هذا أرحياً، ويكون الشفاء اعتيادياً ولكن ينبغي عدم إعطاء الإستولات estolate في الإصابات الكبدية. تُعد الأرجيات الأخرى نادرة. وتحدث اضطرابات معدية معوية على نحو متواتر (حتى 28%)، ولاسيما الإسهال والغثيان ولكن العدوى الانتهازية أقل إشكالاً مع طيفه المضاد للجراثيم الأضيّق من التتراسيكلين.

التأثرات Interactions. إن الإريثروميسين وباقي الماكروليدات مثبطات للإنزيمات وتتدخل مع إزالة فعالية بعض الأدوية استقلابياً، مثل الوارفارين، والكاربامازيبين carbamazepine، والثيوفيللين، والديزويراميد disopyr-mide، مما يزيد تأثيراتها. قد يؤدي إنقاص إزالة فعالية التيرفينادين terfenadine إلى اضطرابات وخيمة في نظم القلب، ويؤدي إنقاص فعالية قلوبانيات alkaloids الإرغوت إلى التسمم بالإرغوت ergotism.

الكلازيتروميسين Clarithromycin يعمل مثل الإريثروميسين وله طيف مشابه من الفعالية المضادة للجراثيم، أي ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام على نحو رئيسي مع أنه أكثر فعالية ونفعاً ضد المستدمية النزلية Haemophilus influenzae. تبلغ الجرعة المستخدمة 250 ملي غرام كل 12 ساعة أو ضعف هذا للعدوى الوخيمة. يُمتصّ سريعاً وعلى نحو كامل من السبيل المعدي المعوي، وتُزال فعالية 60% من الجرعة بالاستقلاب القابل للتشيع (لاحظ أن العمر النصفى يزداد مع الجرعة: 3 ساعات بعد 250 ملي غرام، و9 ساعات

بالرباسات/الريوزومات ribosomes الجرثومية فيتداخل مع تخليق البروتين؛ وهو كايح للجراثيم bacteriostatic ويُبدي قتلاً للجراثيم معتمداً على الزمن. ويعد فعالاً ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام لأنها تُراكم الدواء على نحو أكثر كفاءةً من الكائنات الحية السلبية الغرام، ويُعد طيفه المضاد للجراثيم مشابهاً للينسلين ولكنه غير متطابق.

يكون الامتصاص بعد الإعطاء الفموي أفضل مع إستولات الإريثروميسين erythromycin estolate حتى بوجود الطعام في المعدة. وتطلق حَلْمَة الإستولات في الجسم الإريثروميسين الفعال الذي ينتشر سريعاً في معظم النسيج؛ يعتمد العمر النصفى على الجرعة ويُزال في الصفراء والبراز بصفة حصرية تقريباً.

الاستعمالات Uses. يُعد الإريثروميسين دواء الاختيار لما يلي:

- **المنغورة الرئوية mycoplasma pneumonia** عند الأطفال، رغم تقضيل التتراسيكلين عنه عند البالغين.
- أنواع الفيلقية Legionella (التي تتضمن داء الفيالقة Legionnaires' disease)، مع الريفامبيسين أو بدونه.
- **الحنّاق Diphtheria** (بما في ذلك الحملة carriers)، والشاهوق (السعال الديكي) pertussis ولبعض عدوى المتدثرة chlamydial.

يعد الإريثروميسين فعالاً في التهاب المعدة والأمعاء gastroenteritis المتسبب بالعطيفة الصائمية Campylobacter jejuni إذ يطرح الكائن الحي من البراز، مع أنه لا يُنقص أمد الأعراض ما لم يُعط باكراً جداً في مساق العلة.

ويعد الإريثروميسين الخيار البديل الفعال للمرضى المتأرجين (المتحسسين) من انبسلين المنعدين بالعنقودية الذهبية، والعقدية المقيحة والعقدية الرئوية واللولية الشاحبة Treponema pallidum.

العُدّ (حب الشباب) acne؛ راجع الفصل 13.

الجرعة Dose تبلغ حوالي 250 ملي غرام كل 6 ساعات أو ضعف هذا في العدوى الوخيمة وأربعة أضعاف لداء

بما فيها العظم. يُستَقَلَب الدواء في الكبد ويحدث الدوران المعوي الكبدي بتركيز صفراوية bile أكبر بحوالي 2 - 5 مرات من تراكيزه في البلازما (العمر النصفى 3 ساعات). يحدث إطرارح هام لمستقبلاته عن طريق المعى gut.

يُستعمل الكلينداميسين لعداوى العظم والمفاصل بالعنقودية، والعداوى السنية dental والإنتان الوخيم داخل البطن (في الحالة المتأخرة، وعادةً ما يُؤَلَف مع عامل فعال ضد المُعْرِضات السلبية الغرام كالجنتاميسين). ويعد أيضاً الخيار الثاني من التوليف من أجل بعض عداوى المَقْرُوسَة *Toxoplasma*. تستعمل مستحضراته الموضعية لمعالجة العُد (حب الشباب) الوخيم وعدوى السبيل التناسلي غير المنقول جنسياً عند النساء. وهو المضاد الحيوي المختار لالتهاب اللقافة الناخِر necrotising fasciitis بالعقدية وعداوى العقدية المقيحة الغزوية invasive الخطيرة الأخرى، على الرغم من أن لقطع الجراحي surgical resection للنسيج المصاب دوراً أولاً.

يُعد التهاب القولون الغشائي الكاذب (انظر الجدول 1.11) pseudomembranous colitis المتصاحب مع المضاد الحيوي هو الأثر الضائر الأخطر عادةً بسبب عدوى الأمعاء الانتهازية بالمطثية العسيرة *Clostridium difficile* التي تُنتج ذيفاناً معوياً enterotoxin؛ ينبغي إيقاف الكلينداميسين عند حدوث أي إسهال.

مُثَبِّطَات أُخْرَى لِتَخْلِيْق البروتين

Other inhibitors of protein synthesis

الكلورامفينيكول Chloramphenicol

للكلورامفينيكول طيف واسع من الفعالية وهو كايح للحراثيم bacteriostatic بالدرجة الأولى، ولكن قد يكون مبيداً للحراثيم bactericidal ضد المستدمية النزلية *Neisseria meningitidis* والعقدية الرئوية.

الحرائك الدوائية. يتوافر الكلورامفينيكول للاستعمال بالقلم كأساس base في محافظ capsules لإنقاص مذاقه المرّ

بعد 1200 ملي غرام) ويُزال الباقي في البول. يستخدم الكلارثروميسين لعداوى السبيل التنفسي التي تتضمن التهابات الرئة اللائموذجية atypical وعداوى النسخ الرخوة. يتركز داخل الخلايا منجزاً تراكيز تسمح بالمعالجة الفعالة بالتوليف من أجل عداوى المتفطرات mycobacterial مثل المتفطرة الطيرية الجَوَانِيَّة *Mycobacterium avium - intra-ellulare* عند المصابين بالإيدز ومع البيريميثامين pyrimine-haminc لبعض عداوى المَقْرُوسَة *Toxoplasma*. يسبب آثاراً جانبية أقل من الإريثروميسين على السبيل المعدي المعوي (7%). التأثيرات: راجع الإريثروميسين.

الآزثروميسين Azithromycin يعد فعالاً ومفيداً ضد عدد من الكائنات الحية السلبية الغرام الهامة التي تتضمن المستدمية النزلية والنيسرية البنية *Neisseria gonorrhoeae* وضد المتدثرات *Chlamydiae*، ولكنه أقل فعالية من الإريثروميسين ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام.

يُنَجَز الآزثروميسين تراكيز عالية في النسخ نسبةً لتراكيزه في البلازما. يبقى بدون استقلال بدرجة واسعة ويطرح في الصفراء والبراز (العمر النصفى 50 ساعة). يستخدم الآزثروميسين لمعالجة عداوى السبيل التنفسي والنسخ الرخوة، والأمراض المنقولة جنسياً، ولاسيما عداوى المتدثرة التناسلية genital. تعد تأثيراته المعدية المعوية (9%) أقل من الإريثروميسين ولكن يحدث الإسهال والغثيان وألم البطن. ينبغي تجنب استخدامه عند مرضى الكبد بالنظر إلى إطرارحه الكبدي الكبير. التأثيرات Interactions. راجع الإريثروميسين.

الكلينداميسين Clindamicin يعد بنويماً لينكوزاميداً lincosamide أكثر من كونه ماكروليداً، ويرتبط بالريبوزومات الجرثومية ليقبض تخليق البروتين. يشبه طيفه المضاد للحراثيم الإريثروميسين (الذي توجد معه مقاومة متصالبة جزئية) والبنزيل البنسلين (ولكن يتضمن العنقوديات المقاومة للبنسلين)؛ وله خاصية إضافية مفيدة من النجاعة ضد اللاهوائيات anarobes مثل الجرثام الهش *Bacteroides fragilis* المكتنفة في الأنواع الموجودة في المعى. يمتص الكلينداميسين جيداً من المعى ويتوزع في معظم أنسجة الجسم

1. تثبيط قابل للعكس ومعتمد على الجرعة لتكوين الكرية الحمراء والصفائح الدموية يحدث باكراً في المعالجة (التفاعل الدوائي الضائر غلط A).

2. فقر دم لا تنسجي aplastic anaemia غير متعلق بالجرعة وعادةً ما يكون قاتلاً، وهو استعداد ذاتي idiosyncratic (ربما مُعَيَّن وراثياً)، ويميل للنشوء في خلال أسابيع أو حتى بعد المعالجة المطوّلة لأكثر من ذلك، وكثيراً ما يحدث مع إعادة التعرّض للدواء (التفاعل الضائر "نمط B") (ولذا يُجَنَّب إعادة المقررات العلاجية)؛ ولَمَّا يحدث هذا مع القطرات العينية.

يمكن التحرّي عن تثبيط النقي في أي مرحلة باكراً أو قابلة للشفاء recoverable بالضبط المتكرّر لتعداد الدم الكامل.

تحدث مُتلازمة الطفل الرمادي "grey baby" syndrome عند الولدان كوهط collapse دورانسي يتطور فيه لون الجلد إلى الأزرق الرمادي cyanotic grey. يحدث بالتركيز البلازمي المرتفع للكلورامفينيكول بسبب فشل الكبد في الاقتران مع الدواء وفشل الكلية في إطراره.

فوسيدات الصوديوم Sodium fusidate

إن فوسيدات الصوديوم هي مضاد مكروب ستيرويدي ينحصر استخدامه تقريباً ضد العقنوديات المنتجة للبيتا لاكتاماز؛ وله فعالية مفيدة قليلاً ضد الجراثيم السلبية الغرام. ينبغي توليف الدواء مع دواء آخر مضاد للعنقودية مثل الفلوكلوكساسيلين flucloxacillin لأن العقنوديات سرعان ما تصبح مقاومة بطريق الطفرة mutation الوراثية genetic الوحيدة الخطوة. تُمتص فوسيدات الصوديوم سريعاً من المعى وتوزّع على نطاق واسع في نسيج الجسم بما فيها العظم. تُستقلّب وي طرح القليل جداً منها في البول بدون تبدّل؛ ويبلغ العمر النصفى 5 ساعات.

الاستعمالات Uses. تعد فوسيدات الصوديوم دواءً قيماً لمعالجة عداوى العقنودية الوحيدة، التي تتضمن التهاب العظم والنقي osteomyelitis وتوافر كمستحضرات وريدية وفموية. وتستعمل فوسيدات الصوديوم موضعياً في مرهم أو

وللاستخدام في الوريد i.v. أو بالعضل i.m. بشكل إستراسوكسينات succinate ester الذواب. تتحلله سوكسينات الكلورامفينيكول إلى الكلورامفينيكول الفعال، وثمة تباين إفرادي كبير في القدرة على إنجاز هذا التفاعل. تُزال فعالية الكلورامفينيكول بالاقتران مع حمض الغلوكورونيك في الكبد (العمر النصفى 5 ساعات عند البالغين). تكون عملية الاقتران الغلوكورونيسي glucuronidation بطيئة عند الوليد neonate، وتتفاوت التراكيز البلازمية كثيراً ولاسيما عند الولدان الخدّج premature neonates (راجع أدناه)، ولذا يُعَدّ رصد التركيز البلازمي ضرورياً عند استعماله للوليد والرضيع في الشهر الأول infant، وعند البالغ المصاب بالعدوى الوحيدة. يُنفذ الكلورامفينيكول جيداً في جميع النّسج، بما فيها السائل النخاعي CSF والدماغ، حتى بغياب التهاب السحايا.

الاستعمالات Uses. يتأثر قرار استخدام الكلورامفينيكول للعدوى المجموعية بتأثيراته السامة الخطيرة والنادرة (راجع أدناه). لقد جرى استباق دوره في التهاب السحايا وخراج الدماغ brain abscess على نحو كبير بواسطة السيفالوسبورينات الواسعة الطيف مثل السيفوتاكسيم cefotaxime والسيفترياكسون ceftriaxone، ولكنه الخط الثاني كعامل لهذه الإستطببات، وكذلك لالتهاب الفلّكة (لسان المزمار) المستدمي haemophilus epiglottitis عند الأطفال. يمكن استعمال الكلورامفينيكول لعداوى السالمونيّة (حمى التيفويد، وإنتان الدم بالسالمونيّة) ولكن السيروفلوكلوكساسين ciprofloxacin يُفضّل عنه الآن. يُعدّ التطبيق الموضعي فعالاً لالتهاب الملتحمة conjunctivitis الجرثومي.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن انزعاجاً معدياً معوياً يميل لأن يكون خفيفاً. يحدث التهاب العصب البصري والمحيطي مع الاستعمال المطوّل (الذي ينبغي تجنبه) ولكنه ليس بالشائع. إنّ الاستعمال المجموعي للكلورامفينيكول محكوم بحقيقة أنه يمكن أن يسبب ضرراً خطيراً لنقي العظم ونادراً (بين 1/18000 - 1/100000 من المقررات العلاجية). وثمة نمطان لذلك هما:

هذان الدوائان غير فعالين ضد معظم الجراثيم سلبية الغرام.

كينوبريستين - دالفوبريستين **Qinupristin - alfopristin**
يعد دواءً توليفاً لاثنين من جزيئات الستربتوغرامينات streptogramins: يرتبط مكون الدالفوبريستين أولاً مع الريبوزوم الجرثومي 50S، مما يحرض تبدل التهياؤ conformation الذي يسمح بارتباط إضافي للكينوبريستين. يؤدي التوليف إلى تثبيط التصاق أمينو أسيل الرنا النقل aminocayl-tRNA وإلى تثبيط خطوة تطويل elongation بتبديل الناقله peptidyl transferase في تخليق البروتين مما يُنتج إطلاق سلاسل عديد الببتيد من الريبوزوم قبل الأوان. يعد التأثير الجمعي summative هذا مبيداً للجراثيم. والمقاومة نادرة حالياً، ولكن تُبلغ عن تنويع من الآليات المحتملة التي تتضمن مثيلة methylation جزيء الرنا 23S RNA (مكتنفة أيضاً في مقاومة الاريتروميسين). والحلمة الإنزيمية وكذلك الفسفرة phosphorylation وآلية مضخات التدفق efflux pumps. تُعدّ معظم ذراري المكورات المعوية البرازية *Enterococcus faecalis* مقاومة طبيعياً، ولكن ذراري المكورات المعوية الصعبة *E. faecium* حساسة. لدى معظم الجراثيم السلبية الغرام أغشية غير نفوذة impereable ولذا فهي مقاومة، ولكن الممرضات التنفسية وهي الفيلقية الرئوية *Legionella pneumophila* والمفتورة الرئوية، حساسة. يبلغ العمر النصفي حوالي 1.5 ساعة. يتوافر الكينوبريستين - الدالفوبريستين للإعطاء بالحقن الوريدي فقط؛ وتبلغ الجرعة الاعتيادية حوالي 7.5 ملي غرام/كيلو غرام × 8 ساعات.

هذا الدواء مرخص في المملكة المتحدة لعداوى المكورات المعوية العسيرة *Enterococcus faecium* وعدوى الجلد والنسيج الرخو، وفي التهاب الرئة المكتسب بالمستشفى. كثيراً ما يسبب الحقن في الأوردة المحيطية التهاباً وريدياً phlebitis، لذا يتطلب خطأ مركزياً central line. يُلاحظ ألم المفاصل arthralgia وألم العضلات myalgia عند حوالي 10% من المرضى،

هلامة gel لعدوى الجلد بالعنقودية وعلى شكل كريم يُطبق للقضاء على حالة حامل العنقودية بالأنف nasal. ويستعمل مستحضر هلامي آخر تطبيقاً موضعياً على العين: يحتوي هذا المستحضر تركيزاً مرتفعاً من حمض الفوسيديك fusidic acid بحيث يمتلك فعالية مفيدة ضد معظم الجراثيم التي تسبب التهاب الملتحمة، وليس العنقودية فقط.

الآثار الضائرة Advers effects. هذا الدواء مُتحمّل جداً، ولكن الإنزعاج المعدي المعوي الخفيف متكرر. قد ينشأ اليرقان jaundice، ولاسيما بالجرعات الكبيرة المُعطاة وريدياً، وينبغي رصد وظيفة الكبد.

المقاومة تجاه مضادات المكروبات:

كينوبريستين - دالفوبريستين واللينيزوليد

Resistance to antimicrobials:

quinupristin – dalfopristin and linezolid

طوّرت هذه المضادات الحيوية الجديدة استجابةً لظهور الممرضات الإيجابية الغرام Gram-positive المتعددة المقاومة أثناء التسعينيات. لكلٍ منها فعالية مفيدة ضد MRSA (التي تتضمن الذراري المتوسطة المقاومة للفانكوميسين)، والمكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين والعقدية الرئوية المقاومة للبنسلين. تُدخّر حالياً لمعالجة العداوى الحادثة بمثل هذه الجراثيم وللمرضى المتأرجح للمضادات الحيوية الأحدث. ثمة قرارات صعبة تواجه بكيفية استعمال مثل هذه العوامل المضادة للمكروب الجديدة والمكلفة.

"لا ينبغي استعمال أي مضاد حيوي على نحو طائش، ويبدو كذلك أن الصعوبة تكمن في الإنتقاء من أجل المقاومة في المختبر in vitro. ومن جهة ثانية فإنه موقف "إذ ينبغي وضع جميع اختطارات المضادات الحيوية في درج مقفل" فهذا تقييد للابتكار في حين تنكر المعالجات المنقذة للحياة... تُعدّ المحادلات حول استعمال العوامل الجديدة المضادة للجراثيم الإيجابية الغرام مكتنفة بالتأكيد... ومن الحيوي أن تجري على أسس من العلم لا على قيود الفعل ورد الفعل Knee - jerk restrictions أو الحماسة المفرطة للتسويق⁴.

مماثل للمعالجة بالنسلين والماكروليد؛ وقد يحدث تثبيط النقي ولاسيما حين يوجد مرض كلوي مسبقاً، وينبغي إجراء تعدادات كاملة للدم أسبوعياً للمرضى الذين يستعملون اللينيزوليد لمدة أطول من أسبوعين. قد تحدث تقوية للفعالية الضاغطة pressor لمثبطات أكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase inhibitors.

تثبيط تخليق الحمض النووي

Inhibition of nucleic acid synthesis

السلفوناميدات وتوليفاتها

Sulphonamides and sulphonamide combinations

السلفوناميدات هي إحدى عوامل المعالجة الدوائية الناجحة، ولها مكانتها الآن في الطب بالتوليف على نحو رئيسي مع التريميثوبريم trimethoprim. ويقتصر استعمالها عموماً في استطببات نوعية حين يكون للعوامل العلاجية الأخرى نجاعة قليلة، بسبب الاختطارات في التفاعلات الدوائية الضائرة الناجمة عن استعمال السلفوناميدات. وقد جرى سحب الكثير من مركبات السلفوناميدات من السوق. تُعبر أسماءها الإفرادية في المملكة المتحدة بالبداية "سلفا - sulfa".

يُحوّل إنزيمات سنثار حمض ثنائي هيدروفوليك dihydrofolic acid (DHF) synthase (راجع أدناه) حمض بارا أمينو بنزويك PABA (aminobenzoic acid) إلى DHF الذي يتحول فيما بعد إلى حمض رباعي هيدروفوليك tetrahydric folic acid (THF) البورينات purines والدنا DNA. تتشابه السلفوناميدات بنيوياً مع PABA، وتتنافس معه بنجاح على سنثار DHF مما يُخل في النهاية بتكوين الدنا DNA. لا تستخدم معظم الجراثيم الفولات المُنَجَّزة، في حين يحصل البشر على DHF من الفولات الغذائية التي تحمي خلاياهم من التأثير الاستقلابي للسلفوناميدات. يعمل التريميثوبريم على خطوة لاحقة بتثبيط المختزلة DHF

اللينيزوليد Linezolid، وهو أوكسازولينيدون oxazolinidone تخليقي، أول أفراد عوامل الصنف الجديد الإجمالي الأول المضاد للجراثيم المُطلَق في السوق لمدة 20 عاماً. له طرز فعل فريد، بالارتباط بالوحدة subunit الريبوزومية 50S وتثبيط تكوين المعقد الابتدائي بين الرنا النقال - transfer RNA، والرنا المرسل messenger RNA والوحدات الريبوزومية في المرحلة الأولى من تخليق البروتين. وهو كايح للجراثيم bacteriostatic ضد معظم الجراثيم الإيجابية الغرام، التي تتضمن العنقوديات، والعقديات والمكورات المعوية المقاومة للعوامل الأخرى المضادة للمكروب، ولكنه مبيد للجراثيم ضد المكورات الرئوية.

جرى التبليغ عن المقاومة إلى حد بعيد فقط مع بعض المكورات العنقودية المعزولة من المرضى المنقوصي المناعة المعالجين باللينيزوليد لفترات طويلة. وقد تبين أن هذه الجراثيم المعزولة تمتلك مورثات الرنا الريبوزومية ribosomal RNA المُعدّلة. ولم تلاحظ المقاومة المتصالبة مع المضادات الحيوية الأخرى حتى الآن. تُعدّ معظم الجراثيم السلبية الغرام مقاومة بمقتضى امتلاكها لمضخات التدفق الغشائية، ولكن الكثير من اللاهوائيات anaerobes المُجبرة حساسة.

ينطرح هذا المضاد الحيوي عبر الطريقتين الكلوي والكبدية (العمر النصف 6 ساعات) ويطرح 30 - 55% في البول كدواء فعال. تتوافر المستحضرات الفموية والحقنية، وتتراوح الجرعات من 400 - 600 ملي غرام كل 12 ساعة لكل من الطريقتين؛ يعد الامتصاص سريعاً بعد الإعطاء بالفم، وقلماً يتأثر بالطعام، حيث يصل 100%.

يرخص اللينيزوليد في المملكة المتحدة لعداوى الجلد والنسج الرخوة والسبيل التنفسي، وعادةً ما يقتصر على خلفية التكلفة للعداوى التي تحدث بالمرضات المتعددة المقاومة. قد يُثبت المستحضر الفموي فائدة للمعالجة المُتَابَعَة للعداوى الوحيدة والمزمنة الحادثة بالجراثيم المقاومة للعوامل الأخرى مثل التهاب العظم والنقي بالعنقودية الذهبية المتعددة المقاومة MRSA osteomyelitis.

تتضمن الآثار الضائرة الشائعة، والقيء والصداع بتواتر

- الوقاية والمعالجة في التهاب الرئة بسبب التكتيسة الرئوية الجرجوية *pneumocystic carinii*، والعدوى المهددة للحياة عند المرضى المنقوصي المناعة.
- الوقاية والمعالجة في داء المقوسات *toxoplasmosis*، ومعالجة داء النوكارديا *nocardiasis*.

السلفاديازين *Sulfadiazine* (العمر النصفى 10 ساعات)، والسلفاميتوبيرازين *sulfametopyrazine* (العمر النصفى 38 ساعة) والسلفاديميد *sulfadimidine* (السلفاميثازين *sulfamethazine*) (العمر النصفى 6 ساعات تقريباً، ويعتمد على الجرعة) تتوافر في بعض الدول لعدوى السبيل البولي، والتهاب السحايا بالمكورات السحائية وغيرها من دواعي الاستعمال، ولكنها ليست أدوية الخيار الأول (معدلات المقاومة مرتفعة).

التطبيق الموضعي Topical application

سلفاديازين الفضة *silver sulfadiazine* يستعمل للوقاية والمعالجة في الحروق المُعدية، وفي قرحات الساق وقرحات الانضغاط (النواقب) *pressure sores* بسبب الطيف الواسع المضاد للجراثيم (الذي يتضمن الزوائف *pseudomonads*).

متنوعات/متفرقات Miscellaneous

السلفاسالازين *Sulfasalazine* (ساليسيلازوسلفايريدين *salicylazosulfapyridine*) يستعمل في داء المعى الالتهابي؛ يعمل مُكوّن السلفايريدين *sulfapyridine* كحامل يُطبق حمض 5-أمينوساليسيليك *5-aminosalicylic acid* في القولون (راجع كذلك التهاب المفاصل الروماتيزمي).

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن السلفوناميدات الوعكة *malaise*، والإسهال، والحمود الذهني *mental depression* ونادراً ما يحدث الزراق *cyanosis*، الذي يكون سببه وجود الميتيموغلوبين في الدم *methaemoglobinaemia*. قد يكون جميع ما ذكر عابراً ولا يبرّر إيقاف الدواء. قلماً تحدث بيلة البلورات *crystalluria*.

التفاعلات الأرجية Allergic reactions تتضمن الطفح، والحمى، والتهاب الكبد، وقلة المُحَيَّات *agranulocytosis*

reductase، التي تحوّل DHF إلى THF. ويعد هذا الدواء مأموناً نسبياً لأن مختزلة DHF الجرثومية أكثر حساسية بكثير للتريميثوبريم مقارنة مع الشكل البشري لهذا الإنزيمات. إن السلفوناميدات والتريميثوبريم كايحة للجراثيم *bacteriostatic*.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تُمتصّ سلفوناميدات الاستعمال الجموعي سريعاً من المعى. تُعدّ الأسيلة *acetylation* الطريق الاستقلابي الرئيسي للسلفوناميدات وإن سعة الأسيلة مُعَيَّنة وراثياً *genetically* في شكل ثنائي الدارج *bimodal*، أي يوجد أشخاص بطيئو الأسيلة *slow acetylators* ويوجد آخرون سريعون *fast acetylators* (أنظر علم الأدوية الوراثة *Pharmacogenetics*) ولكن هذه الفروق ذات أهمية عملية محدودة في المعالجة. تُعدّ الكلية الطريق الرئيسي لاطراح الدواء وناتج أسيلته *acetylate*.

التصنيف والاستعمالات

CLASSIFICATION AND USES

يمكن تصنيف السلفوناميدات كما يلي:

استعمال مجموعي Systemic use

توليف السلفوناميدات مع التريميثوبريم -Sulphonamide-trimethoprim. كوتريموكسازول *co-trimoxazole* (سلفاميثوكسازول *sulfamethoxazole* مع التريميثوبريم *trimethoprim*)؛ يمكن إنجاز التأزر الأمثل في المختبر *in vitro* ضد معظم الجراثيم الحساسة بنسبة 1/5 من السلفاميثوكسازول إلى التريميثوبريم، مع أن التراكيز المنحزة في النسج تتباين على نحو لا بأس به. يمتص كل من هذين الدوائين جيداً من المعى، وله عمر نصفى حوالي 10 ساعات ويطرح 80% منه بالكلية؛ لذا ينبغي إنقاص جرعة الكوتريموكسازول عندما تكون وظيفة الكلية مختلة.

حلّ استعمال الكوتريموكسازول في البداية على نحو كبير مكان استعمال السلفوناميد منفرداً. ويستعمل التريميثوبريم منفرداً بدوره الآن في حالات كثيرة كان يوصى فيها أصلاً بهذا التوليف، وقد يسبب تفاعلات ضائرة أقل (راجع أدناه). ومهما يكن يُحتَفَظ بالتوليف من أجل ما يلي:

الكينولونات Quinolones

(مشتقات 4 - كينولون quinolones - 4،
الفلوروكينولونات fluoroquinolones)

كان حمض الناليديكسيك nalidixic acid، الكينولون الأول المستخدم على نطاق واسع، فعالاً لعدوى السبيل البولي لأنه يتركز في البول، ولكنه ذو فعالية بمجموعة ضعيفة. وُجدَ بعد ذلك أن فلورة fluorination بنية الكينولون تعطي مركبات أفعل بحوالي 60 مرة من حمض الناليديكسيك وتقتل مجالاً أوسع من الكائنات الحية. تعمل هذه المركبات على نحو رئيسي بتثبيط جيراز الدنا DNA gyrase الجرثومية (وليس البشرية)، مما يمنع الالتفاف الكبير supercoiling للدنا DNA، وهي العملية الضرورية لإنحشار الكروموزومات في الخلية الجرثومية؛ وتعد هذه المركبات مبيدة للجراثيم bactericidal وتبدي قتلًا للجراثيم معتمداً على التركيز. إن الكينولونات عموماً فعالة جداً ضد الكائنات الحية السلبية الغرام التي تتضمن الإيشريكية القولونية، وأنواع السالمونيلا، وأنواع الشيغيلا *Shigella sp.*، وأنواع النيسرية، والمستدمية النزلية *Haemophilus influenzae* ولها فعالية مفيدة ضد الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* والفيقية المستروحة *Legionella pneumophila*. ولكنها أقل فعالية ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام (تنشأ المقاومة على نحو شائع) وتدل الأمثلة المتوافرة حالياً على أنها غير فعالة ضد اللاهوائيات.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تمتص الكينولونات جيداً من المعى، وتوزع كثيراً في نسيج الجسم. ولقد فُصِّلَت آليات إزالة الفعالية (الاستقلاب الكبدي، والإطراح الكلوي والصفراوي) لهذه الأدوية إفرادياً فيما بعد. يوجد إطراح ملموس وإعادة إمتصاص عن طريق المخاطية القولونية، وإن المصابين بالفشل الكلوي أو سوء الوظيفة المعوية مثل العلوص (إسداد الأمعاء) ileus، يتعرضون لتراكم الكينولونات.

الاستعمالات Uses تتفاوت بين الأدوية الإفرادية (راجع أدناه).

والفرغرية purpura، وفقر الدم اللاتنسجي، والتهاب الأعصاب المحيطية والتهاب الشرايين العقدي المتعدد polyarteritis nodosa. ونادراً، التفاعلات الجلدية الوخيمة التي تتضمن الحماى العديدة الأشكال الفقاعية erythema multiforme bullosa (متلازمة ستيفن - جونسون Stevens - Johnson syndrome) وتقتشر الأنسجة المتوترة البشري التسمي toxic epidermal necrolysis (متلازمة لايل syndrome (Lycell's).

قد يحدث انحلال دم عند المصابين بعوز نازعة هيدروجين الغلوكوز -6- فسفات. وقد يسبب الكوتريموكسازول فقر دم كبير الكريات macrocytic anaemia بالجرعة الكبيرة بسبب التداخل مع تحويل DHF إلى THF. ويتعرض المصابون بالإيدز لمعدلات عالية من تفاعلات الأرجية المجموعية (الحمى، الطفح) تجاه الكوتريموكسازول المستخدم لمعالجة الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الجؤجؤية *pneumocystis carinii* pneumonia. ينبغي عدم استخدام الكوتريموكسازول أثناء الحمل بسبب إمكانية التأثيرات الماسخة teratogenic من تحريض عوز الفولات.

التريميثوبريم Trimethoprim

تبين أن التريميثوبريم (العمر النصفى 10 ساعات) مضاد للمكروبات واسع الطيف بمفرده بعد استعماله المكثف بالتوليف مع السلفوناميدات. وهو فعال ضد الكثير من الكائنات الحية الهوائية aerobc السلبية الغرام باستثناء المكورات المعوية والزائفة الزنجارية؛ وقد أصبحت طارئة الكائنات الحية المقاومة مشكلة الآن. يمتص هذا الدواء سريعاً وعلى نحو كامل من السبيل المعدي المعوي ويُطرح كثيراً في البول دون تبدل. يُعدّ التريميثوبريم فعالاً كمعالجة أساسية في معالجة عدوى السبيل البولي والتنفسي بسبب الكائنات الحية الحساسة وللوقاية من عدوى السبيل البولي.

الآثار الضائرة Adverse effects هي أقل من آثار الكوتريموكسازول وتتضمن: طفح الجلد، والقهم أي نقص الشهية anorexia، والغثيان، والقيء، وألم البطن والإسهال.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن انزعاجاً معدياً معوياً وتفاعلات أرجية (الطفح، والحكة pruitus، وال ألم المفصلي arthralgia، والتحسس الضوئي photosensitivity والتاق anaphylaxis). قد تنشأ تأثيرات عصبية مركزية CNS من دوخة dizziness، وصداع وتخليط confusion، وتعد كافية لضرورة تحذير المريض من سيطرة الدراجة النارية motor vehicle. تحدث الاختلاجات أثناء المعالجة (تجنبها أو استخدمها بحذر عند وجود قصة مرضية من الصرع epilepsy أو عند استخدامها بالمشاركة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs التي تقوي هذا التأثير). نشأ اعتلال المفاصل arthropathy القابل للعكس في المفاصل التي تقوم بحمل الجسم weight - bearing joints عند الحيوانات الصغيرة غير الناضجة immature المعرضة للكينولونات. وفي حين لم تؤكد أهمية ذلك عند البشر فإنه ينبغي استخدام الكينولونات فقط للعدوى الوحيدة مع الحذر عند الأطفال والمراهقين. تحدث تمزق rupture الأوتار tendons، وبوضوح في العرقوب (وتر أخيل) Achilles tendon، وأكثر عند المسنين والأشخاص المتناولين للكورتيكوستيرويدات بالمشاركة. تُعد بعض الكينولونات مثبطات فعولة لإنزيمات الكبد وتُحل بتعطيل فعالية استقلاب الأدوية الأخرى التي تتضمن الوارفارين، والثيوفيلين ومركبات السلفونيل يوريا، مما يزيد من تأثيراتها. تُحل مضادات الحموضة antacids التي تحتوي المغنيزيوم والألنيوم بامتصاص الكينولونات من السبيل المعدي المعوي ربما من خلال تكوين معقد خالب chelate complex؛ تُنقص سلفات الفيروز (الحديدوز) والسكرالفات sucralfate من امتصاص الكينولون أيضاً.

تتضمن الأدوية الفردية لهذه المجموعة ما يلي:

السيروفلوكساسين Ciprofloxacin (العمر النصفى 3 ساعات) يُعد فعالاً ضد مجال من الجراثيم ولاسيما الكائنات الحية السلية الغرام (راجع أعلاه)؛ له فعالية أقل ضد الجراثيم الإيجابية الغرام مثل العقدية الرئوية والمكورات المعوية البرازية *Enterococcus faecalis*. إن المتدثرة chlamidia والمفطورة mycoplasma حساسة، أما اللاهوائيات anaerobes فهي غير

حساسة. يُوصف السيروفلوكساسين للاستعمال في عدوى السبيل البولي، والسبيل المعدي المعوي والسبيل التنفسي، وعدوى النسيج، وداء السيلان gonorrhoea وإنتان الدم septicaemia الحادث بالكائنات الحية الحساسة. وثبتت فائدته ولاسيما للمعالجة بالفم للعدوى المزمنة بسليبات الغرام كالتهاب العظم والنقي osteomyelitis والتهاب الأوعية الصفراوية المعاد recurrent cholangitis، والسُّرَّات الحادة من عدوى الزائفة *Pseudomonas* في التليف الكيسي cystic fibrosis. تبلغ الجرعة 250 - 750 ملي غرام كل 12 ساعة بالفم، و200 - 400 ملي غرام كل 12 ساعة في الوريد، ولكن يمكن تصنيف هذه الجرعات عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي > 20 ملي لتر/دقيقة. يُحل السيروفلوكساسين باستقلاب الثيوفيلين والوارفارين، فينبغي رصد كلي منهما بحرص عندما يعطيان بالمشاركة مع السيروفلوكساسين.

الأكروسوكساسين Acrosoxacin (العمر النصفى 7 ساعات) يُعد فعالاً بجرعة فموية مفردة مقدارها 300 ملي غرام لداء السيلان gonorrhoea؛ وعادةً ما يُدخَّر للمرضى المتأرجحين من البنسلين أو للكائنات الحية المقاومة للدواء.

السينوكساسين Cinoxacin (العمر النصفى 2 ساعة) يستعمل لمعالجة حالات عدوى السبيل البولي، بشرط أن لا تكون الوظيفة الكلوية مختلة.

النورفلوكساسين Norfloxacin (العمر النصفى 3 ساعات) يستعمل لمعالجة حالات عدوى السبيل البولي الحادة أو المزمدة المعادة recurrent.

الأوفلوكساسين Ofloxacin (العمر النصفى 4 ساعات) له فعالية ضد إيجابية الغرام أكثر قليلاً من السيروفلوكساسين، أما فعاليته ضد سليبات الغرام فأقل. وهو مستطَبَّ لعدوى السبيل البولي والتنفسي وداء السيلان gonorrhoea.

حمض الناليديكسيك Nalidixic acid (العمر النصفى 6 ساعات) يستعمل الآن على نحو رئيسي للوقاية من عدوى السبيل البولي. قد يسبب انحلال الدم عند المصابين بعوز نازعة

الهيدروجين من الغلوكوز -6- فسفات (G6PD).

الأدوية الأخرى Others. يمتلك الليفوفلوكساسين *levofloxacin* (العمر النصفى 7 ساعات) فعالية أكبر ضد العقديّة الرئوية مقارنة مع السيروفلوكساسين ويستخدم لعدوى السبيل التنفسي والبولي. أما الموكسيفلوكساسين *moxifloxacin* (العمر النصفى 12 ساعة) فله فعالية قوية ضد إيجابيات الغرام، وقد ثبتت فائدته في عدوى السبيل التنفسي التي تتضمن العدوى المُحدّثة بالمرضات "اللانمّوجية" والعقدية الرئوية المقاومة للبنسلين.

الأزولات Azoles

تتضمّن هذه المجموعة:

- الميترونيدازول *metronidazole* والتينيدازول *tinidazole* (مضادة للجراثيم ومضادة للأوالي *antiprrozoal*) الموصوفة هنا.
- الفلوكونازول *fluconazole*، والإتراكونازول *itraconazole*، والكلوتريمازول *clotrimazole*، والإيكونازول *econazole*، والكيكيتوكازول *ketoconazole*، والآيزوكونازول *isoconazole* والميكونازول *miconazole* الموصوفة تحت عناوين الأدوية المضادة للفطريات.
- الألبيندازول *albendazole*، والميبيندازول *mebendazole* والثيابيندازول *thiabendazole* الموصوفة مع الأدوية المضادة للديدان *antihelminthic*.

الميترونيدازول Metronidazole

يتحوّل الميترونيدازول في الكائنات الحية المجهرية *microorganisms* اللاهوائية المُحبّة (أما في الكائنات الحية المجهرية التي يدخلها أيضاً فلا يتحول) إلى شكل فعال بإرجاع مجموعة النيترو *nitro* يرتبط هذا مع الدنا *DNA* ويمنع تكوين الحمض النووي؛ أي إنه كابح للجراثيم *bacteriostatic*.

الحرّاثك الدوائية Adverse effects يُمتصّ الميترونيدازول جيداً بعد إعطائه بالفم أو المستقيم ويتوزّع ليُنجز تركيزاً كافياً للقضاء على العدوى في الكبد، وجدار المعى وتُسج

الحوض *pelvic tissues*. يُزال في البول، جزئياً بدون تبدّل وجزئياً كمستقلبات. يبلغ العمر النصفى 8 ساعات.

الاستعمالات Uses. يُعدّ الميترونيدازول فعالاً ضد مجال عريض من الجراثيم اللاهوائية والأوالي *protozoa* أيضاً. أما دواعي استعماله السريرية فهي:

- معالجة العدوى بالكائنات الحية اللاهوائية، مثل أنواع العصوانية *Bacteroids spp* والمكورات اللاهوائية، وعلى نحو ملحوظ للعدوى بعد الجراحة، وللعدوى داخل البطن وإنتان الدم، وكذلك عدوى الجرح والحوض، والتهاب العظم والنقي *osteomyelitis* وخراجات الدماغ والرئة.
- التهاب القولون الغشائي الكاذب المتصاحب مع المضاد الحيوي (الذي يحدث بالمطثية العسيرة *Clastridium difficile*).
- داء المشعرات *Trichomoniasis* في السبيل البولي التناسلي عند الجنسين.
- داء الأميبات *Amoebiasis* (التحول الحال للنسج *Entamoeba histolytica*)، الذي يتضمن العدوى المعدية وخارج المعدية.
- داء الجيارديات *Giardiasis* (الجياردية اللمبية *Giardia lamblia*).
- التهاب اللثة *gingivitis* التقرحي الحاد والعدوى السنية dental (أنواع المغزلية *Fusobacterium spp* وغيرها من النبيت اللاهوائي *anaerobic flora*).
- الداء المهبلي اللاهوائي *anaerobic vaginosis* (الفاردنرّة *Gardnerella vaginalis* واللاهوائيات المهبلية).

الجرعة Dose. تُعالج العدوى اللاهوائية المؤكّدة بالميترونيدازول بالفم بجرعة 400 ملي غرام كل 8 ساعات؛ وبالمستقيم بجرعة 1 غرام كل 8 ساعات لمدة 3 أيام تعقبها جرعة 1 غرام كل 12 ساعة؛ أو بالتسريب الوريدي لجرعة 500 ملي غرام كل 8 ساعات. يفيد مستحضر الهلامية *gel* موضعياً لإنقاص الرائحة المتصاحبة مع العدوى اللاهوائية للأورام الكمنية *fungating tumours*.

العنقوديات الأنفية عند حَمَلَة carriers العنقوديات المقاومة مثلاً. يتحلله سريعاً في النسيج.

المضادات الحيوية عديدة الببتيد

POLYPEPTIDE ANTIBIOTICS

الكوليسيتين *colistin* يُعَدُّ فعالاً ضد الكائنات الحية السلبية الغرام ولاسيما الزائفة الزنجارية. وكثيراً ما يستخدم لإزالة تلوث المعى عند المرضى القليلي العدلات *neutropenic* ويُطَبَّق موضعياً على الجلد، بما فيها عداوى الأذن الخارجية. يستخدم أحياناً استخداماً مجموعياً للعداوى الوحيدة بالمُمرضات السلبية الغرام المتعددة المقاومة كالزوائف *pseudomonads* عندما لا تتوافر العوامل البديلة. تتضمن الآثار الضائرة للإعطاء المجموعي السمية الكلوية، والأعراض العصبية والإحساس العصبي العضلي.

البولي مكسين *polymyxin B* يُعَدُّ فعالاً أيضاً ضد الكائنات الحية السلبية الغرام، ولاسيما الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*. وأما استخدامه الرئيسي الآن فهو التطبيق الموضعي لعداوى الجلد، والعين والأذن الخارجية. الغراميسيدين *gramicidin* يستعمل في تطبيقات موضعية متنوعة كقطرات عينية وأذنية، وبالتوليف مع النيوميسين *neomycin* والفراميسيتين *framycetin*.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Alvarez-Elcoro S, Enzler M J 1999 The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Mayo Clinic Proceedings 74: 613-634
- Chambers H F 1997 Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clinical Microbiology Reviews 10: 781-791
- Diekema D J, Jones R N 2001 Oxazolidinone antibiotics. Lancet 358: 1975-1982
- Fisman D N, Kaye K M 2000 Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. Infectious Disease Clinics of North America 14: 475
- Hancock R E W 1997 Peptide antibiotics. Lancet 349: 418-422
- Holgate S 1988 Penicillin allergy: how to diagnose and when to treat. British Medical Journal 296: 1213
- Johnson A P, Livermore D M 1999

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن الغثيان، والقيء، والإسهال، واللسان الفرائي *furred tongue* والذائقة (المذاق) المعدنية الكريهة في الفم؛ وأيضاً، الصداع، والدوخة والرنج *ataxia*. ويحدث الطفح، والشرى والوذمة الوعائية *angioedema*. ويحدث اعتلال الأعصاب المحيطية عندما تطول المعالجة، وتحدث الثوبات الصرعية الشكل عندما تكون الجرعة كبيرة. إن الجرعات الضخمة من الميترونيدازول مسرطنة عند القوارض وهذا الدواء مُطَفَّر *mutagenic* عند الجرثائم؛ وقد فشلت الدراسات الطويلة الأمد في اكتشاف التأثيرات المكونة للورم *oncogenic* عند البشر.

يحدث تأثير مشابه لثنائي السلفرام أي للدسلفرام *disulfiram* مع الكحول لأن الميترونيدازول يثبط نازعة هيدروجين الكحول والألدهيد *alcohol and aldehyde dehydrogenase*؛ ينبغي تحذير المرضى على نحو ملائم.

التينيدازول *Tinidazole* يشبه الميترونيدازول ولكن له عمراً نصفياً أطول (13 ساعة). يُطَرَّح على نحو رئيسي في البول بدون تبدل. أما دواعي استعماله وآثاره الضائرة فتشابه مع الميترونيدازول على نحو رئيسي. قد يكون أمد التأثير الأطول للتينيدازول ميزة، مثلاً في داء الجيارديا *giardiasis*، وداء المشعرات *trichomoniasis* والتهاب اللثة *gingivitis* التقرحي الحاد، حيث تعد فعالية 2 غرام من التينيدازول بالفم كجرعة مفردة في علاجه مماثلة لفعالية مقرر علاجي من الميترونيدازول.

مضادات الميكروبات الصغرى

MINOR ANTIMICROBIALS

ويجري تضمينها لأنها فعالة موضعياً بدون اختطار شديد من حيث الأرجية، مع أن سميتها أو عدم ثباتها الكيميائي يحد من استخدامها المجموعي أو يعوقه.

الموبروسين *Mupirocin* يُعَدُّ فعالاً ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام بما فيها المتصاحبة منها مع عداوى الجلد الشائعة. يتوافر هذا الدواء كمرهم للاستخدام، مثلاً في التهاب الجريبات *folliculitis* والقوباء *impetigo*، ولاستئصال

- Piddock L J 1994 New quinolones and Gram-positive bacteria. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 38: 163–169
- Walker R C 1999 The fluoroquinolones. *Mayo Clinic Proceedings* 74: 1030–1037
- Zopf D, Roth S 1996 Oligosaccharide anti-infective agents. *Lancet* 347: 1017–1021
- Quinupristin/dalfopristin, a new addition to the antimicrobial arsenal. *Lancet* 354: 2012–2013
- Kelkar P S, Li J T-C 2001 Cephalosporin allergy. *New England Journal of Medicine* 345: 804–809
- Moellering R C 1998 Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Infectious Diseases* 26: 1196–1199

المعالجة الكيميائية للعدوى الجرثومية

Chemotherapy of bacterial infections

عدوى الدم Infection of the blood

الإنتان الدموي Septicaemia يُعدّ طارئةً طبية. ويتصف التشخيص الميكروبيولوجي الصحيح بالأهمية الأولى وينبغي زرع الدم قبل بدء المعالجة المضادة للمكروب. وغالباً ما لا يُعرف الكائن الحي organism المُعدي في زمن مجيء المصاب ويجب القيام بالمعالجة على أُسس "التخمين الأفضل". وقد تُوفّر الظروف السريرية بعض المفاتيح. فقد يحتاج المرضى الذين سبق لهم الإقامة في المستشفى بعض الوقت قبل تجلي الإصابة بالإنتان الدموي إلى تدابير المضادات الحيوية التي تُوفّر تغطية أكثر مُعويّة من أجل المُمرّضات المتعدّدة المقاومة multiply أكثر مُعويّة من أجل المُمرّضات المتعدّدة المقاومة multiply *resistant pathogens* وتوجد الأمثلة عن الخيارات الملائمة في القائمة التالية بين هلالين.

- عندما يكون الإنتان الدموي تالياً لجراحة السيل المعدي المعوي أو التناسلي، تميلُ المُمرّضات لأن تكون من الإشريكية القولونية *Escherichia coli* (أو جراثيم أخرى سلبية الغرام Gram-negative)، أو الجراثيم اللاهوائية anaerobic، ومثال ذلك العَصَوَانِيَّات *Bacteroides* والعقدِيَّات streptococci أو المكورات المعوية اللاهوائية enterococci: وتُعدّ التوليفات التالية فعّالة: السيفوروكسيم cefuroxime مع الميترونيدازول metronidazole أو الجنتاميسين gentamicin مع البنزِيل البنسلين benzyl- مع penicillin مع الميترونيدازول (الميتروبيم meropenem مع الفانكوميسين vancomycin).

الملخص

نحن نعيش في عالم ملوّث جداً بالمكروبات المذهلة المتنوّع. وتوجد معظم هذه المكروبات في بيئتنا الخارجية، ولكن تقع أصناف محدّدة منها ضمن أجسامنا، وتستعمر السطوح المخاطية على نحو خاصّ. ويمكن أن ينشأ المرض العدواني infectious من الكائنات الحية organisms الخارجية المنشأ exogenously أو الداخلية المنشأ endogenously، وعادة ما تُوفّر معرفة المُمرّضات pathogens الشائعة في مقرّات نوعية، أُسساً جيدة للمعالجة البدئية الرشيدة.

يهتم هذا الفصل بالجراثيم التي تسبب المرض في أجهزة الجسم الإفرادية، والأدوية المستعملة لمُحاربتها وطريقة استعمال هذه الأدوية على النحو الأفضل. ويُناقش هذا الفصل العدوى في:

- الدم.
- الجيوب المجاورة للأنف paranasal sinuses والأنثيين.
- الحلق throat.
- القصبات bronchi، والرئتين والجنبة pleura.
- الشغاف endocardium.
- السحايا meninges.
- الأمعاء intestines.
- السبيل البولي urinary tract.
- السبيل التناسلي genital tract.
- العظام والمفاصل bones and joints.
- العين eye.
- والمتفطّرات mycobacteria أيضاً التي تُعدي العديد من المقرّات.

ويُعدّ الجدول 1.11 (الفصل 11) مرجعاً لهذا الفصل.

الحاكي للوذي sympathomimetic vasoconstrictor مثل قطرات الإيفدرين ephedrine الأنفية، الخطوة المنطقية الأولى، لأن وذمة الغشاء المخاطي تعيق نضح القيح pus. وتُنتج المعالجة بالمضاد الحيوي antibiotic منفعة سريرية إضافية محدودة، أما الكائنات الحية المُعدية الشائعة فهي العقديّة الرئوية *Haemophilus influenzae*، والمستدمية النزلية *Streptococcus pneumoniae*، والموراكسيلا *Moraxella catarrhalis* (البرانهاميلا *branhamella*) genes، والنزلية *catarrhalis* وغالباً ما تستجيب للأموكسيسيلين فموياً (مع حمض الكلافولانيك أو بدونه clavulanic acid) أو للدوكسي سيكلين doxycycline، عندما تكون الحالة وخيمة بما يكفي لتبرير المعالجة بالمضاد الحيوي.

يُعدّ تصحيح الشذوذات التشريحية (السلائل polypi، انحراف الحاجز الأنفي) هاماً عادةً في التهاب الجيوب المزمن. ويستوطن العديد من الكائنات الحية المتنوعة جداً السبيل التنفسي العلوي، ويمكن زرعها مثل المكورات العقدية اللاهوائية *Bacteroides* spp. وتتطلب الحكم على ما إذا كان أي من هذه الكائنات الحية تعمل كممرض على نحو خاص. ينبغي الاستدلال في اختيار المضاد الحيوي من خلال الزرع culture واختبار الحساسية sensitivity testing، وقد تحتاج إلى معالجة مطوّلة.

التهاب الأذن الوسطى OTITIS MEDIA

عادةً ما تيرأ الحالات الخفيفة المُميّزة بإحمرار أو عدوى غشاء الطبل (الطبلة) eardrum عفوياً وتحتاج فقط إلى التمسكين analgesia والمراقبة. وعادة ما تكون فيروسية. وتُشير الطبلة المنتفخة والمتهبة إلى التهاب الأذن الوسطى الجرثومي، وغالباً بسبب العقديّة الرئوية *Streptococcus pneumoniae*، أو المستدمية النزلية *Haemophilus influenzae*، أو الموراكسيلا *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*، أو العقديّة المقيّحة *Streptococcus pyogenes* (المجموعة A) أو العقنودية الذهبية *Staphylococcus aureus*. يُعدّ الأموكسيسيلين أو كواموكسيكلاف co-amoxiclav مُرضياً،

• غالباً ما يكتنف الإنتان الدموي المتعلّق بعدوى السبيل البولي، الإشرىكية القولونية *Escherichia coli* (أو جراثيم أخرى سلبية الغرام)، والمكورات المعوية enterococci: الجنتاميسين مع البنزيل البنسلين أو السيوفوناكسيم cefotaxime وحيداً (السيروفلو كساسين ciprofloxacin مع الفانكوميسين).

• غالباً ما تكون العقديات streptococci أو القولونيات coliforms سبباً في إنتان الدم الوليدي neonatal septicaemia: البنزيل البنسلين مع الجنتاميسين.

• قد يُستَبه بالإنتان الدموي بالمكورات العنقودية staphylococcal عند وجود خراج abscess في العظم bone أو الرئة، مثلاً، أو مع التهاب الشغاف العدوائي الحاد أو عدوى القثاطر catheters داخل الوريد: تُستطبّ الجرعة المرتفعة من الفلوكلوكزاسلين flucloxacillin (فانكوميسين vancomycin).

• تحدث متلازمة الصدمة السامة toxic shock syndrome في أحوال تتضمن نساء سليماً تستعملن الدكات tampons المهبليّة، أو في الإجهاض أو الولادة، أو موسمياً مع عدوى الجلد والنسج الرخوة. وتُعدّ التأثيرات المجموعية للذيفانات toxins المنتجة بوساطة المكورات العنقودية سبباً لهذه المشكلة السريرية: يستخدم الفلوكلوكزاسلين flucloxacillin لإزالة المصدر في حين لا تُعدّ هذه المشكلة بأنها عدوى للدم بدقة. وتُعدّ إزالة المصدر بوساطة نزع الدكة tampon ونزع drainage الخراجات، ودعم الدوران هامةً أيضاً.

ينبغي إعطاء مضادات الميكروبات في الوريد منذ البداية في الإنتان الدموي.

عدوى الجيوب المجاورة للأنف والأذنين

Infection of paranasal sinuses and ears

التهاب الجيوب SINUSITIS

تُسبب العدوى الحادة للجيوب المجاورة للأنف مَرَضَةً morbidity بالغة. ويُعدّ فتح الممرّ المسدود بمضيق الأنف

بالقم (أو الإريثروميسين erythromycin، أو الكلاريثروميسين clarithromycin أو السيفالوسبورين الفموي عند المتأرجح allergic من البنسلين) للوقاية من هذه المضاعفات. وينبغي استمرار العلاج 10 أيام على نحو مثالي، ولكن يصبح الامتثال compliance سيئاً بعد اختفاء الأعراض لذا ينبغي أن يكون الهدف الأدنى للعلاج 5 أيام. ويجب عدم استخدام الأموكسيسيلين عند ترجيح حدوث التهاب البلعوم بسبب كثرة الريحيدات mononucleosis العدوائية infectious حيث كثيراً ما يميل المريض آنذا لظهور الطفح rash. ويمكن اتباع الوقاية الكيميائية chemoprophylaxis للأشخاص غير المصابين في المجتمع المغلق لإيقاف الوباء، وذلك بإعطاء الفينوكسي ميثيل بنسلين 125 ملي غرام كل 12 ساعة فمويًا ولمدة تعتمد على مساق الوباء epidemic.

تعد العدوى عقدية streptococcal على نحو ثابت (المجموعة A) في الحمى القرمزية Scarlet fever والحمرة erysipelas وينبغي استخدام بنزليل البنسلين حتى في الحالات الخفيفة، للوقاية من حمى الروماتيزم والتهاب الكلية nephritis.

Chemoprophylaxis الوقاية الكيميائية

ينبغي أن تتبع الوقاية الكيميائية من عدوى العقديات (المجموعة A) بالفينوكسي ميثيل بنسلين للمرضى المصابين سابقاً بهجمة واحدة من حمى الروماتيزم. ويُستمر بهذه الوقاية 5 سنوات على الأقل، أو حتى بلوغ 20 عاماً من العمر، وتُتبع المدة الأطول بينهما (مع أن بعضهم يرى أنه ينبغي الاستمرار مدى الحياة، لأن الدراسة الهيستولوجية للخزعات الأذينية تُظهر إمكانية تقدّم الآفات القلبية على الرغم من غياب النشاط السريري). وينبغي الاستمرار بالوقاية الكيميائية مدى الحياة بعد الهجمة الثانية من حمى الروماتيزم. ولا تُعد الهجمة المفردة من التهاب الكلية الحاد داعياً لاستعمال الوقاية الكيميائية، ولكن ينبغي استخدام الوقاية الكيميائية في الحالات النادرة من التهاب الكلية التي تحدث فيها بيلة دموية راجعة recurrent haematuria بعد التهاب الحلق sore throat. وينبغي استمرار الوقاية الكيميائية بصورة مثالية أثناء العام

ولكن المنفعة السريرية للمعالجة بالمضاد الحيوي تُعدّ صغيرة جداً عند اختبارها بالتجارب ذات الشاهد controlled trials. ولم تُلغ المعالجة الكيميائية الحاجة إلى بضع الطبلة myringotomy عندما يكون الألم وخيماً جداً، ومن أجل الحالات المتأخرة، حيث لا يمكن امتصاص القيح العقيم sterilized pus على نحو كامل، وقد يترك التصاقات تُخلل بالسمع. وتُمثل العدوى المزمنة مشكلة مشابهة لعدوى الجيوب المزمنة السابقة.

عدوى الحلق Infection of the throat

غالباً ما يكون التهاب البلعوم pharyngitis فيروسيًا ولكن قد تحدث الحالات الوحيدة بوساطة العقدية المقيحة Streptococcus pyogenes (المجموعة A) التي تُعدّ حساسة دائماً لبنزليل البنسلين benzylpenicillin. ولا يمكن للأسف تفريق التهاب الحلق بالعقديات streptococcal عن غير العقديات بأي طريقة مؤكدة. وتُعدّ الوقاية من المضاعفات أكثر أهمية من تفريق الأعراض التي قلما تستمر طويلاً. ولا يوجد اتفاق عام عما إذا كان ينبغي استعمال المعالجة الكيميائية في التهاب الحلق الفردي الخفيف، وتُعكس مراجعات الخبرة في هذا الموضوع الاختلاف الناتج من المراجعات السريرية^{1,2,3}. وغالباً ما يختفي المرض في بضعة أيام، ولا تُعدّ المضاعفات الإلتهابية septic شائعة ونادراً ما يعقب المرض حمى الروماتيزم rheumatic fever. ويُعدّ منع البنسلين معقولاً ما لم تُزرع العقديات streptococci أو أن يُطوّر المريض حمى شديدة. يميل التهاب الحلق الفردي الوحيد أو الوبائي epidemic لأن يكون عقدياً streptococcal فينبغي إعطاء الفينوكسي ميثيل البنسلين phenoxymethylpenicillin

Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG et al 2001 Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. Annals of Internal Medicine 134: 506

Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB 2001 Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). The Cochrane Library 2.Oxford: Update Software

Thomas M, Del Mar C, Glasziou P2000 How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? British Journal of General Practice 50: 817

ولكن عندما يكره المريض الخضوع لهذه الوقاية فينبغي عندئذ تغطية الشهور الباردة جداً على الأقل.

الآثار الضائرة Adverse effects لا تُعدّ شائعة ويتعرض المرضى الذين يستعملون البنسلين للوقاية لوجود العقديات المُخَضَّرَة viridans المقاومة للبنسلين في فمهم، لذلك يوجد اختطار من تجرثم الدم bacteraemia حتى أثناء الطبابة السنية الصغرى مثل التقلّيح scaling، لذا يحدث التهاب الشغاف endocarditis بالكائنات الحية المقاومة للبنسلين عند المصابين بأي بقايا لآفة قلبية روماتيزمية. وينطبق الاختطار نفسه على الجراحة البولية والبطنية والصدريّة، ويحتاج المرضى إلى وقاية كيميائية خاصّة (راجع التهاب الشغاف endocarditis). ويتعرض المرضى الذين يستعملون البنسلين أيضاً لحمل المكورات العنقودية staphylococci والمكورات الرئوية pneumococci المقاومة.

الأسباب الأخرى لالتهاب البلعوم

Other causes of pharyngitis

عدوى فنانس Vincent's infection (معقد ميكروبيولوجي، تتضمن اللاهوائيات anaerobes، والمثليات spirochaetes) سرعان ما تستجيب لبينزيل البنسلين؛ تكفي جرعة مفردة قدرها 600 ملي غرام في العضل i.m. باستثناء حالة الفم الذي يحتاج إلى معالجة سنية حيث يعقب ذلك حدوث النكس relapse. ويُعدّ المترونيدازول 200 ملي غرام كل 8 ساعات بوساطة الفم ولمدة 3 أيام فعالاً أيضاً.

الحَنَاق Diphtheria (الرتدية الحنّاقية *Corynebacterium diphtheriae*). يعطى مضاد الذيفان 10000-100000 وحدة units في الوريد i.v. على جرعتين مقسومتين يفصل بينهما 2-0.5 ساعة، لإستبدال الذيفان المتشكّل سابقاً وفقاً لوخامة المرض. ويُستخدم الإريثروميسين أو بنزيل البنسلين أيضاً، للوقاية من الإنتاج الإضافي للذيفان، بوساطة تحطيمها للجراثيم.

الشاهوق (السعال الديكي) Whooping-cough

(البوردتيلة الشاهوقية *Bordetella pertussis*). يحتاج إلى المعالجة الكيميائية عند الأطفال الضعفاء، الذين تأذت رئاقهم

أو تحت عمر 3 سنوات. وغالباً ما يوصى بالإريثروميسين في المرحلة النزلية catarrhal وينبغي الاستمرار به 14 يوماً (وكوقاية أيضاً في الحالات ذات الاحتياج الخاص). وقد يُقَصَّر من الهجمة attack عندما يعطى باكراً جداً (قبل بدء الانتيابات paroxysms) لكنه لا يعدّ فعالاً بصورة مثيرة وهو يُنْقِصُ عدوى الآخرين. وقد يُساعد الكورتيكوستيرويد corticosteroid، والسالبوتامول salbutamol والمعالجة الفيزيائية في تفريج الأعراض، ولكن ذلك يفتقد إلى اليقظة المعوّلة على النجاعة.

عدوى القصبات والرئتين والجنبّة

Infection of the bronchi, lungs and pleura

التهاب القصبات BRONCHITIS

إنّ معظم حالات التهاب القصبات الحاد فيروسية؛ عندما تكون الجراثيم مسؤولة فإنّ المُمرِضات هي العقديات الرئوية *Streptococcus pneumoniae* و/أو المستدمية النزلية *Haemophilus influenza*. وثمة تساؤل عن دور مضادات المكروبات في التهاب القصبات الحاد غير المصحوب بمضاعفات ولكن الأموكسيسيلين، أو التتراسيكلين أو تريميثوبريم trimethoprim تُعدّ ملائمة عندما تكون المعالجة ضرورية.

في التهاب القصبات المزمن chronic bronchitis، تحتاج عموماً للمعالجة الكيميائية الكابتة في حلال الشهور الباردة فقط (أو الباردة جداً في المناطق المعتدلة) وقد تراعى عند المصابين بأعراض القصور الرئوي، والسّوّرات الحادة الراجعة recurrent أو عند وجود البلغم القيحي الدائم. ويُعدّ الأموكسيسيلين أو تريميثوبريم مناسباً للمعالجة.

للمعالجة المتقطعة intermittent therapy يُزوّد المريض بالدواء ويُطلَب منه تناول الدواء بجرعة كاملة عند العلامة الأولى على النزلة "الصدرية"، مثل البلغم القيحي، وأن يوقف تناول الدواء بعد 3 أيام إذا ما حصل تحسّن سريع. وإلاّ ينبغي على المريض الاستمرار في تناول الدواء حتى الشفاء.

وثمة حاجة لإعادة التقييم السريري عندما تدوم السَّوَرَة أكثر من 10 أيام.

التهابات الرئة PNEUMONIAS

يعدّ الوضع السريري دليل مفيد إلى الكائن الحي المُسبِّب وبالتالي إلى "التخمين الأفضل" للاختيار الباكر لمضاد المَكروبات، على الرغم من وجوب تضمين التغطية لكل من المُمرِّضات "النسطة" و"اللامنطية" منذ البداية عند المرضى المُعتلِّين الوَحِيمين. ولا يمكن التعويل في التفريق بين التهابات الرئة الحادثة بالمرضات "النموذجية" وتلك "اللامنوخية" على الخلفية السريرية وحدها.

التهاب الرئة عند الأشخاص الأصحاء سابقاً

Pneumonia in previously healthy people

(المكتسب من المجتمع)

التهاب الرئة القِطَعي أو الفِصِّي Disease that is segmental or lobar عادةً ما يحدث من حيث توزيعه بواسطة العقديّة الرئويّة *Streptococcus pneumoniae* (المكورة الرئويّة *pneumococcus*). وتُعدّ المستدمية النزلية *Haemophilus influenzae* سبباً نادراً في هذه المجموعة، مع أنّها غالباً جداً ما تؤدي إلى سَوَرَات من التهاب القصبات المزمن وتسبب التهاب الرئة عند المرضى المُنعدين بفيروس العوز المناعي البشري HIV. أما بنزِيل البنسلين بالوريد أو أموكسيسيلين بالفم p.o. فهما دواء الاختيار عندما يكون التهاب الرئة بالمكورات الرئويّة مُشْتَبهاً جداً؛ على نحو بديل، استعمل الإريثروميسين/الكلاريثروميسين عند المريض المتأرجح من البنسلين. أما المرضى المُعتلِّين الوَحِيمين فيفضَّل إعطاؤهم بنزِيل البنسلين (لتغطية المكورة الرئويّة *pneumococcus*) مع السيروفلوكساسين (لتغطية المستدمية *Haemophilus* والمُمرِّضات "اللامنطية"). ويُعدّ السيفوتاكسيم cefotaxime الخيار المعقول "الأفضل تخميناً" في أماكن انتشار المكورات الرئويّة المقاومة للبنسلين.

التهاب الرئة بعد الانفلونزا Pneumonia following influenza

غالباً ما يحدث بواسطة العنقوديّة الذهبيّة

Staphylococcus aureus، وتُنَجَز المعالجة "الأفضل تخميناً" عادةً بإضافة فلوكلوكساسيلين flucoxacin إلى أحد التداوير المذكورة سابقاً. وينبغي استخدام توليفة من فوسيدات الصوديوم sodium fusidate فموياً p.o. مع الفلوكلوكساسيلين بالوريد عندما يُبرهن على التهاب الرئة العنقوديّة.

الحالات "اللامنوخية" Atypical cases يمكن أن تحدث

بسبب التهاب الرئة بواسطة المفطورة الرئويّة *Mycoplasma pneumoniae* التي قد تكون وبائية epidemic، أو تُحدث في حالات نادرة بالمتدثرة الرئويّة *Chlamydia pneumoniae* أو المتدثرة البيغائية *Chlamydia psittaci* (الداء البيغائي *psittacosis*/داء الطيور *ornithosis*)، أو الفيقيّة المستروحة *Coxiella burnetii* (حمى كيو *Q fever*) وينبغي إعطاء التتراسيكلين tetracycline أو الإريثروميسين erythromycin/الكلاريثروميسين بالفم. وينبغي الاستمرار في معالجة داء الطيور مدة 10 أيام بعد استقرار الحمى وقد نحتاج إلى معالجة لحوالي 3 أسابيع لمنع النكسات relapse في المفطورة الرئويّة وحمى كيو.

ينبغي في المرحلة التي يرجح أنّها باكورة At the earliest possible stage

تحويل إعطاء المضادات الحيوية الوريدية البدئية إلى الإعطاء بالفم حالما يلاحظ التحسّن السريري.

التهاب الرئة المكتسب في المستشفى

pneumonia acquired in hospital

عادةً ما يُعرّف التهاب الرئة بكونه من أمراض

المستشفيات Pneumonia is usually defined as being

nosocomial (بالإغريقية: مستشفى nosokomeian) عندما توجد بعد يومين على الأقل من الإقامة بالمستشفى. وتحدث على نحو رئيسي بين المرضى المقبولين بمشكلات طبية أو الناقهين من الجراحة البطنية أو الصدرية أو على المُنفّسات ventilators الميكانيكية. أمّا المُمَرِّضات pathogens الشائعة فهي العنقوديّة الذهبية *Staphylococcus aureus*، والأمعاثيات *Enterobacteriaceae*، والعنقديات الرئويّة *Streptococcus*

(الإيدز AIDS) مثلاً أو المرضى الذين يتناولون الأدوية الكابتة للمناعة.

قد تكون الجراثيم الممرضة الشائعة المسؤولة هي: (العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus*، العنقودية الرئوية *Streptococcus pneumoniae*)، ولكن غالباً ما تُعدّ الكائنات الحية ذات الفوعة virulence الطبيعية المنخفضة (الأمعائيات *Enterobacteriaceae*، الفيروسات، الفطريات) سبباً أيضاً، وينبغي بذل جهود شاقة لاستعراف المكروب ويتضمن ذلك الغسولات washing القصبية أو اختزاع biopsy الرئة عندما يُعدّ ذلك ملائماً.

- ينبغي أن يتناول المريض معالجة بمضاد مكروب واسع الطيف، كأحد الأمينوغليكوزيدات مع السيفتازيديم. ceftazidime بانتظار معرفة الممرض pathogen.
- تُعدّ العصيات الهوائية السلبية الغرام، ومثال ذلك، الأمعائيات *Enterobacteriaceae*، وأنواع الكلبسيلا *Klebsiella spp.*، ممرضات في نصف الحالات، ولاسيما عند المرضى القليلي العدلات neutropenic، الذين يستجيبون للسيفتوتاكسيم cefotaxime أو السيفتازيديم ceftazidime. وقد تسبب الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* الالتهاب الرئوي أيضاً عند هؤلاء المرضى؛ راجع المعطيات المرجعية حول أدوية الاختيار المضادة للمكروبات، في (الجدول 1.11). من أجل المعالجة.

- يُعدّ فطر المتكيسة الرئوية الجوحوية *Pneumocystis carinii* ممرضاً تنفسياً هاماً عند المرضى المنقوصي المناعة المتوسطة بالخلايا، وينبغي معالجتهم بالكوتريموكسازول co-trimoxazole 120 ملّي غرام/كيلو غرام/يوم بالفم أو بالوريد في 2 - 4 جرعات مقسومة لمدة 14 يوماً، أو مع البنتاميدين pentamidine.

داء الفيالقة Legionnaires' disease

تستجيب الفيالقية المستروحة *Legionella pneumophila* إلى الإريثروميسين erythromycin 2-4 غرام/يوم بالوريد في جرعات مُقسّمة، ولكن قد يُضاف الريفامبيسين rifampicin في العدوى الوحيدة ويُعدّ السيبروفلوكساسين فعالاً أيضاً.

Pseudomonas aeruginosa، والزائفة الزنجارية *Haemophilus influenzae*، والمستدمية النزلية *Haemophilus influenzae*، ومن المعقول بدء العلاج بالسيبروفلوكساسين ciprofloxacin، والميروبينيم meropenem أو السيفتازيديم ceftazidime (مع الفانكوميسين vancomycin عندما يكون الانتشار الموضعي للمقاومة MRSA مرتفعاً) إلى أن تُعرف نتائج زرع البلغم واختبارات حساسية مضادات المكروبات.

التهاب الرئة عند المصابين بمرض رئوي مزمن

Pneumonia in people with chronic lung disease

المطاعيمات الطبيعية Normal commensals للسبيل التنفسي العلوي تتكاثر في الرئتين المتضررتين خاصة عقب العدوى الفيروسية، والإحتقان الرئوي أو الفشل الرئوي. لذا تُعدّ العدوى المختلطة شائعة، ولما كانت المستدمية النزلية *Haemophilus influenzae* والعنقودية الرئوية *Streptococcus pneumoniae* هي الممرضات غالباً، فإن الأموكسيسيسلين أو التريميثوبريم هما الخياران المعقولان، وينبغي استبدلهما بإعطاء كوا أموكسيسيكلاف co-amoxiclav أو الكينولون quinolone عندما تكون الاستجابة غير كافية.

الكلبسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* نادراً ما تسبب عدوى رئوية (التهاب رئوي بعصيات فريدلاندر *Friedlander's pneumonia*) عند الكحوليين alcoholic والمسنين المُضعفين. وقد تتشكّل خراجات، ولاسيما في الفصوص lobes العلوية وعندها يوصى بالسفوتاكسيم cefotaxime وربما مع الأمينوغليكوزيد.

الموراكسيلا النزلية *Moraxella catarrhalis* (البراهاميلا *Branhamella* سابقاً) المطاعمة commensal للبلعوم الفموي oropharynx قد تكون مُمرضة عند المصابين بالتهاب القصبات المزمن؛ وينبغي استعمال كوا أموكسيسيكلاف co-amoxiclav أو الإريثروميسين erythromycin/الكلاريثروميسين لأن العديد من الذراري strains تُنتج البيتا لاكتاماز β -lactamase.

التهاب الرئة عند المرضى المنقوصي المناعة

Pneumonia in immunocompromised patients

يُعدّ التهاب الرئة شائعاً في متلازمة عوز المناعة المكتسب

التهاب الرئة بسبب الميكروبات اللاهوائية

Pneumonia due to anaerobic microorganisms

غالباً ما ينجم التهاب الرئوي من رشف المواد من البلعوم الفموي oropharynx، أو بسبب وجود باثولوجيا رئوية أخرى كالإحتشاء الرئوي pulmonary infarction أو السرطانة القصية المنشأ bronchogenic carcinoma وكذلك الأسباب الميكروبية التقليدية، وتتضمن الممرضات العقديات اللاهوائية والهوائية، وأنواع العصوانية *Bacteroides spp.* والمغزلية *Fusobacterium*، وقد يضيع التشخيص ما لم تنحز المزارع اللاهوائية من مواد طازجة. قد نحتاج إلى المعالجة لبضعة أسابيع بالسيوفوروكسيم مع المترونيدازول للوقاية من النكس relapse.

الخراج الرئوي *pulmonary abscess* يُعالج بحسب الكائن الحي المستعرف والجراحة عند الضرورة.
الدبيلة *Empyema* وتُعالج وفقاً بحسب الكائن الحي المعزول وبالشفط aspiration والنزح drainage.

التهاب الشغاف Endocarditis

ينبغي أخذ ثلاث مزارع دموية على مدى ساعات قليلة والبدء بالمعالجة المضادة للمكروب عندما يكون الشك كبيراً بدرجة كافية؛ ويمكن التضيق لاحقاً على ضوء النتائج. يُعرض التأجيل في العلاج المريض إلى اختطار ضرر القلب الوخيم أو إلى إنصمام embolism مجموعي. وتسبب العقديات، والمكورات المعوية enterococci والعنقودية staphylococci بحوالي 80% من الحالات، مع مجموعة العقديات المخضرة viridans streptococci وهي الممرضات الأشيع. وتُعدّ العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* الكائن الحي الأكثر ميلاً لهذا المرض. عادةً ما يرجع سبب سلبية الزرع في التهاب الشغاف إلى المعالجة المُسبقة المضادة للمكروبات أو إلى المتطلبات الزرع الخاصة للمكروب؛ ويُفضل أن يُردّ السبب إلى العقديات وأن يُعالج وفقاً لهذا.

مبادئ المعالجة PRINCIPLE FOR TREATMENT

• يُحتاج إلى جرعات كبيرة من الأدوية القاتلة للجراثيم

bactericidal بسبب صعوبة الإتاحة على الكائنات الحية في النويات اللاوعائية avascular vegetation على الصمّات valves وكَوْن التفاعل الدفاعي للثوي host مُهْملاً.

• ينبغي إعطاء الأدوية حقناً في البداية على أقل تقدير ويُحجّد حقن بُلعة bolus بالوريد تُنجز تركيزاً ضرورياً مرتفع الذروة للنفاذية إلى النويات العديمة الأوعية نسبياً.

• ينبغي فحص مقر التسريب infusion يومياً وتبديله بانتظام للوقاية من العدوى الانتهازية، التي تُعدّ اعتيادية مع العقنوديات السلبية المخثرة coagulase وكذلك مع الفطريات fungi. وعلى نحو بديل، يمكن استخدام قنطار الوريد المركزي تحت الترقوة central subclavian venous الموضوع بانتباه شديد الدقة لأجل التقنية الطاهرة aseptic.

• يُحتاج إلى معالجة مطوّلة لمدة أربعة أسابيع عادةً، وفي حالة الصمامات البديلة المصابة بالعدوى، نحتاج إلى 6 أسابيع على الأقل. وينبغي مراجعة المريض بعد شهر واحد من إكمال المعالجة المضادة للمكروبات. وقد نحتاج إلى استبدال الصمام في أي وقت أثناء المعالجة بالمضاد الحيوي وبعدها إذا ما تدهورت الوظيفة القلبية الوعائية، أو إذا برهنت العدوى على استحالة السيطرة عليها.

• يجب ضبط مقدار الجرعات وفقاً لحساسية الكائن الحي المُعدي. ويُنجز ذلك بوساطة اختبار التركيز المثبط الأصغري Minimum Inhibitory Concentration، أكثر من اختبار تخفيفات مصل المريض ضد الكائن الحي (العيار المصلي القاتل للجراثيم Serum bactericidal Titre الموصى به سابقاً، ولكنه لم يُرهن على فائدته).

نُظْم الجرعات DOSE REGIMENS

يوصى بالنُظْم التالية:

1. ينبغي أن تتضمن المعالجة البدئية (التخمين الأفضل) بنزول البنسلين benzyepencillin 1.2 - 2.4 غرام كل 4 ساعات، مع الجنتاميسين بجرعة منخفضة، ومثال ذلك، 80 ملي غرام كل 12 ساعة، حقناً بالوريد (يُسمَح التآزر synergy بهذه الجرعة من الجنتاميسين بتقليل اختطار الآثار

القلب الراضة native، ينبغي تدبيرها جميعها مثل تدبير العقودية الذهبية عندما يكون الكائن الحي حساساً. وعلى كل حال، فإن هذه الكائنات الحية وكلاً بالصمامات البديلة prosthetic فينبغي معالجة مثل هذه الحالات بالفانكوميسين vancomycin مع الريفامبيسين rifampicin لمدة 6 أسابيع على الأقل مع الجنتاميسين في الأسبوعين الأولين.

- الكوكسيلا *coxiella* أو المتدثرة *Chlamydia*: التراسيكلين بالفم لمدة 4-6 أسابيع على الأقل. ويُصح باستبدال الصمّام في معظم الحالات، ولكن قد يستمر بعض المرضى على التراسيكلين إلى مدى لا نهائي.
- التهاب الشغاف بالفطريات *Fungal endocarditis*: يُستخدم الأمفوتريسين amphotericin مع الفلوسيتوزين flucytosine. وعادةً ما يُعدّ استبدال الصمام ضرورياً.
- التهاب الشغاف السلبي الزرع *Culture negative endocarditis*: يُعطى بنزلة البنسلين مع الجنتاميسين بالوريد لمدة 4-6 أسابيع.

الوقاية PROPHYLAXIS

يحدث تجرثم الدم bacteraemia العابر بسبب الإجراءات السنية، والبضع الجراحي للجلد، واستعمال الأدوات في السيل البولي، والولادة parturition، وحتى بالنشاطات البرية ظاهرياً مثل تسليك الأسنان أو مضغ الحلوى القاسية الدبقة toffee. وتُظهر الخبرة أن المصابين بالعيوب القلبية المكتسبة أو الخلقية congenital مخطرون من تجرثم الدم ويمكن حمايتهم بمضادات الميكروبات المستخدمة وقائياً (على الرغم من عدم وجود برهان علمي على نجاعة ذلك). تعطى الأدوية بمساقٍ قصير في جرعة كبيرة في زمن الإجراء procedure ليتوافق مع تجرثم الدم bacteraemia وتُجنب طارئة الكائنات الحية المقاومة. وما يلي هو توصيات^{4,5,6} عامة حول الوقاية

الضائرة إلى حدها الأدنى). تُعدّ المقايضة المنتظمة للجنتاميسين المصلي حيوية: ينبغي أن تكون تراكيز الأغوار trough دون 1 ملّي غرام/لتر وتراكيز الذرى peak حوالي 3 ملّي غرام/لتر؛ وينبغي استخدام جرعة كبيرة من الفلوكلوكساسيلين flucloxacillin مع الجنتاميسين أو فوسيدات الصوديوم sodium fusidate عندما يُشبه بالعدوى الذهبية *Staphylococcus aureus*. وينبغي معالجة المرضى التّأرجحين allergic للبنسلين باستخدام الفانكوميسين vancomycin.

2. عندما يُستعرّف الكائن الحي وتُعيّن حساسيته للأدوية:

- مجموعة العقديات المخضرة *Viridans group streptococci*: بنزلة البنسلين مع الجنتاميسين بالوريد لمدة 4 أسابيع على الأقل أو لمدة أسبوعين متبوعة بالأموكسيسيلين بالفم لمدة أسبوعين عندما يكون الكائن الحي حساساً جداً. ويمكن تدبير بعض المرضى بالتهاب الشغاف غير المصحوب بمضاعفات والمُحدث بواسطة الذراري الحساسة جداً كمرضى خارجيين outpatients؛ وقد يكون السيفترياكسون ceftriaxone ملائماً لهؤلاء المرضى، مع عمره النصفى الطويل الملائم لإعطائه مرة واحدة يومياً.

- المكورة المعوية الغائطية *Enterococcus faecalis* (المجموعة D Group): بنزلة البنسلين 1.8-3 غرام كل 4 ساعات مع الجنتاميسين بالوريد لمدة 4-6 أسابيع. يحمل الإعطاء الطويل للجنتاميسين اختطاراً هاماً للتفاعلات الدوائية الضائرة، لكنه أساسي لتأكيد القضاء على العدوى.

- العدودية الذهبية *Staphylococcus aureus*: الفلوكلوكساسيلين flucloxacillin 2 غرام كل 4 ساعات حقناً بالوريد 4 أسابيع على الأقل مع الجنتاميسين حقناً بالوريد أو مع فوسيدات الصوديوم sodium fusidate بالفم في الأسابيع 1-2 الأولى.

- العدودية البشرية *Staphylococcus epidermidis* وبقية المنقوديات السلبية المُختبرة coagulase المُدنية للصمامات

⁴ Simmons N A 1993 Recommendation for endocarditis prophylaxis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 31: 437.

⁵ Littler W A, McGowan D A, Shanson D C 1997 Cganges in recommendations about amoxycillin prophylaxis for

بالفم مع البرونسييد probenecid 1 غرام بالفم قبل 4 ساعات من الإجراء (يُوجَل البرونسييد الإطراح الكلوي للأموكسيسيلين ولذا يحافظ على تركيزه الدموي المرتفع)، أو 3 غرام من الأموكسيسيلين التي تتبع بجرعة 3 غرام أخرى بقدر الإمكان بعد الإجراء.

• ينبغي للمرضى ذوي **الاختطار الخاص Special risk**، أي ذوي الصمّامات البديلة أو المصابين بالتهاب الشغاف السابق، أن يتناولوا الأموكسيسيلين 1 غرام في العضل أو بالوريد، والجنّتاميسين 120 ملي غرام عند التحريض induction، متبوعاً بالأموكسيسيلين 0.5 غرام بالفم بعد 6 ساعات. وينبغي للمرضى المتأرجحين من البنسلين أو الذين تناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الفانكوميسين vancomycin 1 غرام بالوريد على مدى 100 دقيقة ثمّ الجنّتاميسين gentamycin 120 ملي غرام بالوريد عند التحريض أو قبل الإجراء بربع ساعة؛ أو التيكوبلاتين 120 ملي غرام بالوريد عند التحريض أو قبل الإجراء بربع ساعة؛ أو الكلينداميسين clindamycin 300 ملي غرام على مدى 10 دقائق على الأقل عند التحريض أو قبل الإجراء procedure بربع ساعة ثمّ الكلينداميسين 150 ملي غرام بالوريد أو بالفم بعد 6 ساعات.

ينبغي استشارة المصادر الخاصة من أجل التدابير الوقائية الموصى بها للأطفال ومن أجل الإجراءات الأخرى، مثل استعمال أدوات السيلين البولي التناسلي أو المعدني المعوي.

التهاب السحايا Meningitis

إن سرعة بدء المعالجة والتشخيص الباكترولوجي الصحيح من العوامل الرئيسية التي تحدد مصير المريض. وينبغي بدء المعالجة بينزليل البنسلين benzylpenicillin بواسطة الممارس العام قبل النقل إلى المستشفى، عندما يُشَبَّه بمرض المكورات السحائية meningococcal (مالم يسبق للمريض الإصابة بتأق البنسلين)؛ فترجّح منفعة المريض على الخطأ العاثر في استعراف الكائن الحي المُسَبِّب وتُكْمُن الطرائق التشخيصية المُدخلة حديثاً كتفاعل سلسلة البوليميراز Polymerase Chain

معضادات المكروبات؛ لا تغطى أي طائفة لأنه قد يلزم للوقاية من أجل المصابين بالعيوب القلبية حينما يُباشَر باستعمال الأدوات في نسيج مُستعْمَر colonized أو مصاب بالعدوى الشديدة، ومثال ذلك، في الجراحة أو استعمال الأدوات في السيلين التنفسي العلوي والتناسلي البولي، أو في الإجراءات التوليدية obstetric، وطب النساء gynaecological أو الإجراءات المَعْدِيّة المعوية. وقد أوصت الأطراف الوطنية العاملة المختلفة بتفريق الإجراءات الوقائية^{6,5,4}، وينبغي على الطبيب استشارة المصادر الخاصة وأن يُمارس حكماً سريرياً يتعلّق بالحالات إفرادياً. وينبغي تناول جميع الأدوية الفموية تحت الإشراف الطبي.

الإجراءات السنية Dental procedures

تحت التخدير الموضعي أو من دونه Under local or no

anaesthesia

• ينبغي على البالغين غير المتأرجحين للبنسلينات والذين لم يتناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر السابق (ويتضمن ذوي الصمام البديل، الذين لم يكن لديهم التهاب شغاف في الماضي) أن يتناولوا الأموكسيسيلين amoxicillin 3 غرام بالفم قبل الإجراء بساعة واحدة.

• ينبغي على المرضى المتأرجحين من البنسلينات أو الذين تناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الكلينداميسين clindamycin 600 ملي غرام بالفم قبل الإجراء بساعة واحدة.

تحت التخدير العام Under general anaesthesia

• ينبغي للمرضى غير المتأرجحين not allergic من البنسلينات الذين لم يتناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الأموكسيسيلين 1 غرام في العضل أو بالوريد عند التحرض متبوعاً بمقدار 0.5 غرام بالفم بعد 6 ساعات. ويمكنهم على نحو بديل أن يتناولوا الأموكسيسيلين 3 غرام

prevention of endocarditis. Lancet 350: 1100

⁶ Dajani A S, Taubert K A, Wilson W et al 1997 Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. Journal of the American Medical Association 277: 1794

العقدية الرئوية أقل شيوعاً أيضاً مقارنةً مع المرضى الأكبر عمراً.

يعطى السيفالوسبورين مثل السيفوتاكسيم. وعندما تُعزّل المستدمية النزلية يعطى الريفاميسين لمدة 4 أيام قبل التخريج من المستشفى لتطهير النقل البلعومي الأنفي.

للولدان Neonates

للإشريكية القولونية: يعطى السيفوتاكسيم أو السيفتازيلم وربما مع الجنتاميسين. ويعطى بنزيل البنسلين مع الجنتاميسين للعقديات من المجموعة B. واستشر مرجعاً اختصاصياً لتفاصيل جرعات الولدان.

يجب إضافة البنسلين عند الاشتباه بالليستيرية المستوحدة *Listeria monocytogenes*.

يبدو أن إعطاء الدكساميثازون dexamethasone في الوريد باكرًا، يُنقّص العقابيل العصبية الطويلة الأمد، ولاسيما الصمم الحسي العصبي sensorineural deafness، عند الرضع infants والأطفال. ولكن لا توجد موافقة عامة على استخدام الدكساميثازون لالتهاب السحايا عند البالغين. يبقى الكلورامفينيكول chloramphenicol بديلاً جيّداً في المعالجة "المعمّاة" blind therapy عند من سبق له الإصابة بتآق البيت لاكتام β -lactam anaphylaxis.

المعالجة اللاحقة SUBSEQUENT THERAPY

عندما يُستعرّف الكائن الحي المُعدّي، تُختار المعالجة النوعية كما يلي: ينبغي استمرار الإعطاء بالوريد إلى أن يستطيع المريض تناول الدواء بالفم، وتُعدّ مسألة استمرار المعالجة بالفم أم بالوريد مسألة جذلية. تدخل مضادات المكروبات (باستثناء الأمينوغليكوزيدات) جيّداً إلى السائل النخاعي CSF عندما تكون السحايا ملتهبة؛ وقد يرجع سبب النكس relapse إلى ترميم العائق بين الدم والسائل النخاعي blood-CSF barrier أثناء تناقص الالتهاب. ويوصى بجرعات البالغين التالية:

النيسيرية السحائية *Neisseria meningitidis*: يُعطى بنزيل البنسلين 2.4 غرام كل 4 - 6 ساعات أو

Reaction (PCR) للدّنا الجرثومي bacterial DNA في السائل النخاعي CSF أو في الدم من التشخيص الدقيق والسريع حتى بعد تحطم الكائنات الحية المُسبّبة بواسطة المضادات الحيوية.

يجب إعطاء الأدوية بالوريد بجرعة عالية Drugs must be given i.v. in high dose؛ وتوفّر التدابير العلاجية اللاحقة المعالجة الموصى بها؛ مع البدائل للمرضى المتأرجحين بالاختيارات الأولى. ولا تُعدّ المعالجة داخل القِراب intrathecal ضرورية الآن، ويمكن أن تكون خطيرة كاعتلال الدماغ encephalopathy مع البنسلين على سبيل المثال.

المعالجة البدئية INITIAL THERAPY

ينبغي أن تكون المعالجة البدئية كافية لقتل جميع الممرضات pathogens، وتميل لأن تكون:

لجميع الأعمار فوق 5 سنوات All ages over 5 years

ينبغي إعطاء بنزيل البنسلين 2 - 4 غرام كل 4 - 6 ساعات للنيسيرية السحائية *Neisseria meningitidis* والعقدية الرئوية *Streptococcus pneumoniae* متبوعةً في حالة النيسيرية السحائية بالريفاميسين لمدة يومين قبيل التخريج من المستشفى (للغذاء على الكائنات الحية المستديمة). ويُحدّد بعضهم استخدام السيفوتاكسيم cefotaxime 2-3 غرام كل 6-8 ساعات لجميع الحالات حتى معرفة نتائج اختبارات الحساسية، وقد يكون هذا الخيار محبذاً عموماً عندما يزداد انتشار مقاومة البنسلين في المكورات الرئوية pneumococci والسحائية meningococci. وقد تشكل المعالجة المثالية لالتهاب السحايا بالمكورات الرئوية المقاومة للبنسلين السيفوتاكسيم 2-3 غرام كل 6-8 ساعات مع الفانكوميسين 1 غرام كل 12 ساعة والريفاميسين 600 ملّي غرام كل 12 ساعة.

للأطفال دون 5 سنوات Children under 5 years

إنّ النيسيرية السحائية *Neisseria meningitidis* هي الأشيع الآن، ولكن يندر أن تعزّل الآن المستدمية النزلية، وهي الممرض المتواتر سابقاً، (كنتيجة لبرامج التمنيع). ويُعدّ وجود

التهاب السحايا بالمكورات الرئوية *Pneumococcal meningitis* يميل للحدوث في حالات معزولة ولا يوصى بالوقاية الكيميائية في حالات المخالطة *contacts*.

عدوى الأمعاء *Infection of the intestines*

(راجع الفصل 31 من أجل الملوية البوابية *Helicobacter pylori*) ينبغي إدخار المعالجة بمضادات المكروبات لمعالجات حالات نوعية من مُمْرِضات مستعرة حيثما يلاحظ فيها متفَعَة، لا تكون جميع الإسهالات الحادة مُعدية إذ يُمكن أن تحدث بالذيفانات الجرثومية في الغذاء، وحمّاقات النُظُم الغذائية، والقلق وبوساطة الأدوية. وحتى عندما يُعَدّ الإسهال مُعدياً، فقط يكون سببه الفيروسات؛ أو قد يكون الإسهال جرثومياً ولا تستطيع العوامل المضادة للمكروبات أن تُنقِص أمد الأعراض، بل قد تُفاقم الحالة بِسماحها بالعدوى الانتهازية وتشجيع المطثية العسيرة *Clostridium difficile* المترافقة مع الإسهال. إنَّ المحافظة على توازن الماء والكهرل *electrolyte*، إمّا تسريباً وردياً أو بالفم لمحلول غلوكوزي كهرلي *glucose-electrolyte solution* مع دواء مضاد للحركية *antimotility* (باستثناء الأطفال الصغار) تعدُّ من الدعامات الأساسية للمعالجة في مثل هذه الحالات (راجع المعالجة بالإمهاء الفموي *Oral rehydration therapy*، الفصل 31). وتتفع بعض العداوى المعوية النوعية من المعالجة الكيميائية:

العطيفة الصائمة *Campylobacter jejuni* يُزِيل الإريثروميسين أو سيروفلوكساسين عن طريق الفم الكائن الحي من البراز، ويُعَدّ المساق العلاجي لمدة 5 أيام مثمراً بإعطائه في بداية العلة عندما تكون وخيمة. الشيغيلة *Shigella*. لا يتطلّب المرض الخفيف معالجة نوعية مضادة للمكروب ولكن ينبغي علاج داء الشيغلات *shigellosis* السام المرتفع الحرارة بالسيروفلوكساسين أو الأموكسيسيلين بالفم.

السالمونيلا *Salmonella*. ينبغي استخدام مضاد المكروب لالتهاب المعدة والأمعاء الوخيم بالسالمونيلا، أو لتجرثم الدم أو

السفوتاكسيم 2 - 3 غرام كل 6 - 8 ساعات. وينبغي استمرار المعالجة لمدة 5 أيام كحدّ أدنى.

العقدية الرئوية *Streptococcus pneumoniae*: يُعطى السيفوتاكسيم 2 - 3 غرام كل 6 - 8 ساعات أو بنزِيل البنسلين 2.4 غرام كل 4 - 6 ساعات إذا كان الكائن الحي حساساً للبنسلين. وينبغي الاستمرار لمدة 10 أيام بعد أن يشفى المريض من الحمى، وهكذا ينبغي أن يكون الطبيب واعياً لاحتمال النكس.

المستدمية النزلية *Haemophilus influenza*: يُعطى السيفوتاكسيم 2 - 3 غرام كل 6 - 8 ساعات أو الكلورامفينيكول 100 ملي غرام/كيلو غرام/يوم. وينبغي استمرار المعالجة 10 أيام بعد استقرار درجة الحرارة. وغالباً ما تُعَدّ الدُبيلة تحت الجافية *subdural empyema* المُتمثلة بالحمى المستدّمة، شائعة نسبياً بعد التهاب السحايا بالمستدمية النزلية.

الوقاية الكيميائية *Chemoprophylaxis*

تنتشر المُمْرِضات الشائعة الثلاثة (أدناه) بالإفرازات التنفسية. وقلماً يُطَوَّر حملة المُمْرِض البلعومي الأنفي للأعراضيين *asymptomatic* التهاباً سحائياً، لكنهم قد ينقلون المُمْرِضات *pathogens* إلى الأشخاص الوثيقي التماس معهم. وبعد الريفامبيسين *rifampicin* بالفم فعالاً في تخفيف معدلات النزع *carriage* المنخفضة.

المكورات السحائية *Meningococcal meningitis* غالباً ما يحدث التهاب السحايا كأوبئة *epidemics* في المجتمعات المغلقة، لكن أيضاً كحالات معزولة. ينبغي أن يتناول المخالطون للمصابين الريفامبيسين فموياً 600 ملي غرام كل 12 ساعة لمدة يومين. وتُعدّ الجرعات المنفردة من السيروفلوكساسين الفموي (500 ملي غرام) أو السيفترياكسون بالعضل (2 غرام) بديلان، وللأخير قيمة خصوصية للمرأة الحامل.

المستدمية النزلية *Haemophilus influenza* من النمط b تملك عدوى مشابهة للمكورة السحائية *meningococcus*. وينبغي إعطاء الريفامبيسين 600 ملي غرام يومياً لمدة 4 أيام.

التهاب الأمعاء بالسالمونيلا عند المريض المنقوص المناعة. ويستند الاختيار بين السيروفلوكساسين، أو الأموكسيسيلين أو الكوتريموكسازول co-trimoxazole، بحسب حساسية العامل المُمرض.

الحُمى التيفية *typhoid fever*. هي عدوى مُعَمَّمة وتتطلب معالجة بالسيروفلوكساسين. في حين يُعدّ الكلورامفينيكول، أو الأموكسيسيلين أو كوتريموكسازول بدائل أقل فعالية. وينبغي استخدام الطريق الوريدي بدئياً على الأقل، متبوعاً بالإعطاء الفموي. وقد تُتطلب فترة أطول من المعالجة للمرضى الذين يطورون مضاعفات كالتهاب العظم والنقي osteomyelitis أو الخراج abscess.

وقد تتطور حالة حامل المرض *carrier state* عند بعض الأفراد الذي لا توجد لديهم أعراض المرض والذين يمكنهم إعداء الآخرين⁷. وتبقى الكائنات الحية في السيلين الصفراوي أو البولي. وقد يكون السيروفلوكساسين ناجحاً بجرعة عالية بالفم لمدة 3 - 6 شهور وقد يكون مشكلةً صعبةً جداً. وقد نحتاج إلى استئصال المرارة cholecystectomy أو استقصاء شذوذات السيل البولي.

الإشريكية القولونية *Escherichia coli* هي واطنة طبيعية في الأمعاء bowel ولكن بعض الذراري المنتجة للذيفان المعوي enterotoxigenic تُعدُّ مُمرضةً وكثيراً ما تسبب إسهال المسافرين. ويُعدّ الكينولون، مثل السيروفلوكساسين ciprofloxacin، الدواء المختار للحمية الوحيدة في معظم أجزاء العالم المرتفعة الاختطار (راجع إسهال المسافرين، الفصل 31). لا تعطى مضادات المكروبات عموماً للوقاية، ولكن ينبغي استخدام الكينولون quinolon عندما تُستطب الوقاية.

الإشريكية القولونية السامة جداً (VTEC, O157) verotoxic *Escherichia coli* قد تسبب الإسهال المُدَمَّى

الوخيم والتأثيرات المجموعية كمتلازمة انحلال الدم اليوريمية haemolytic uraemia syndrome (HUS)؛ وقد أظهرت بعض التجارب أن المعالجة بالمضاد الحيوي أساءت إلى المآل prognosis، ربما أكثر من ذيفان الجرثيم الميتة. لذا ينبغي تجنب مضاد المكروب عموماً للإسهال المُدَمَّى ما لم يتيقن التشخيص البكتريولوجي من نفي VTEC.

ضمة الكوليرا *Vibrio cholerae*. يُعدّ فقدان الكهارل والسائل في البراز سبباً للوفاة من الكوليرا وقد يتعدى هذا الفقدان 1 لتر/ساعة. فالغاية الأهم في المعالجة هي التعويض السريع للماء والكهارل والمحافظة عليه بالتحاليل الكهرلية الفموية والوريدية. ويُنقص إعطاء الدوكسيسيلين doxycycline باكراً من مقدار الإسهال ومدته على نحو هام ويُزيل الكائن الحي من البراز (وهكذا ينقص تلوث البيئة). ويمكن معالجة حملة المرض carriers بالدوكسيسيلين doxycycline بالفم بجرعة مرتفعة لمدة 3 أيام. وقد يُعطى السيروفلوكساسين للكائنات الحية المقاومة.

النبيت المعوي *Suppression of bowel flora* يعتقد بعضهم أن كبت مفيد في اعتلال الدماغ الكبدي hepatic encephalopathy. وهنا يؤدي امتصاص منتجات التحطيم الجرثومي للبروتين (أمونيوم ammonium، الأمينات amines) في المعى إلى أعراض دماغية وحتى السبات coma. وينبغي إعطاء النيوميسين neomycin 6 غرام/يوم بأنبوب معدي في السبات الحاد؛ ويمكن للوقاية بإعطاء 1-4 غرام/يوم للمصابين بعدم تحمل البروتين الذين يفشلون في الاستجابة لتقييد النظام الغذائي للبروتين (راجع أيضاً اللاكتولوز lactulose، الفصل 31).

إزالة التلوث الانتقائية *Selective decontamination of the gut* من المعى تنقص من اختطار عدوى المستشفيات nosocomial من الكائنات الحية المعوية (تتضمن الفطريات) عند المرضى المنقوصين المناعة أو الخاضعين للعناية المكثفة (التهوية الميكانيكية). ويكتنف التدبير العلاجي الأشيع توليفات من مضادات المكروبات (أي الفراميسيتين fram-ycetin، والكوليستين colistin، والنيسيتين والأمفوتيريسين)

⁷ كانت ماري مالون Mary Mallon ("تيفية ماري Typhoid Mary") أشهر حامل للمرض carrier، والتي عملت كطباخة في نيويورك، في الولايات المتحدة الأمريكية، واستعملت أسماء زائفة متنوعة وانتقلت بين أسر عديدة مختلفة. وسببت 10 فاشيات على الأقل مع 51 حالة حُمى تيفية و3 وفيات. وقد وُضِعَتْ في الحجر detention 23 عاماً لحماية الناس.

عدوى مجموعة. يجري تسريع إزالة العدوى بواسطة حجم البول (أكثر من 1.5 لتر/يوم) وبالتبول المتكرر. تقع المعالجة الدوائية لعدوى السبيل البولي في تصنيفات عديدة هي:

عدوى السبيل البولي السفلي

Lower urinary tract infection

عادةً ما تكون المعالجة البدئية بالسيفالوسبورين الفموي مثل السيفالكسين، أو التريميثوبريم، أو أموكسيسيلين أو كواموكسيكلاف مُرضية، مع أن معدلات المقاومة الحالية 20 - 50% بين الممرضات الشائعة تجاه التريميثوبريم والأموكسيسيلين مما يقلل من قيمتهما في المعالجة التجريبية empirical. وعادةً ما ينبغي استمرار المعالجة لمدة 3 أيام وقد تحتاج للتعديل بعد معرفة نتائج الحساسية الجرثومية.

عدوى السبيل البولي العلوي

Upper urinary tract infection

قد يترافق التهاب الحويضة والكلية pyelonephritis الحاد مع إتان الدم septicaemia ويُصحّح بالبدء بالجنّتاميسين مع الأموكسيسيلين وردياً أو السيفوتاكسيم بالوريد، وحيداً كبديل. ويوصى بالسيروفلوكساسين أو النورفلوكساسين norfloxacin لمدة أسبوعين عندما تُعدّ المعالجة بالفم مناسبة. إن هذه عدوى بالمادة الكلوية ولذا تحتاج إلى تراكيز دموية وبولية كافية.

العدوى الراجعة للسبيل البولي

Recurrent urinary tract infection

الهجمات التي تحدث سريعاً مع الكائن الحي نفسه قد تنكس مما يشير إلى فشل إزالة العدوى الأصلية. أما الهجمات التي تحدث في فواصل زمنية أطول والناجمة عن أنماط جرثومية مختلفة فيمكن اعتبارها عودة العدوى reinfection، وغالباً جداً ما تكون عدوى واردة من الجلد العجاني perineal. وينبغي أن تغلب المساقات القصيرة المتكررة من مضادات الميكروبات على معظم العدوى الراجعة recurrent، وعندما تفشل هذه المساقات، تُعطى معالجة بجرعة عالية لمدة 7 - 14 يوم، وقد يلزم الأمر إلحاقها بجرعة وقائية منخفضة ومستمرة.

غير القابلة للامتصاص و(السيفوتاكسيم) بالوريد لإنقاذ عدد العصيات السلية الغرام والخمائر yeasts مع الإبقاء على النبيت اللاهوائي الطبيعي. والبديل هو إعطاء السيروفلوكساسين منفرداً.

التهاب الصفاق peritonitis هو عدوى مختلطة عادةً ويجب أن يُضَع اختيار مضاد الميكروب في الحساب القولونيات، واللاهوائيات والعقديات؛ وإن توليفة الجنّتاميسين وبنزليل البنسلين مع المترينيدازول، أو الميروينيم meropenem مفرداً، تُعدّ ملائمة عادةً. وقد يُطلَب النزح الجراحي للتجميعات الصفاقية والخراجات عادةً.

الوقاية الكيميائية في الجراحة: راجع الفصل 11.

التهاب القولون المرافق للمضادات الحيوية. الفصل 11.

عدوى السبيل البولي

Infection of the urinary tract

(باستبعاد العدوى المنقولة جنسياً)

تتضمن الممرضات الشائعة:

- الإشريكية القولونية (الأشيع في جميع مجموعات المرضى).
- أنواع المتقلبة *Proteus spp*.
- أنواع الكليسيلا *Klebsiella spp*.
- الإيمعائيات *Enterobacteriaceae* الأخرى.
- الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*.
- أنواع المكورة المعوية *Enterococcus spp*.
- العنقودية الرمامية *Staphylococcus saprophyticus*.

يميل المصابون بشذوذ السبيل البولي الشاذ (ومثال ذلك، الحصيات الكلوية، ضخامة البروستاتة، إكنان indwelling القشاطر البولية) إلى العدوى بأكثر أنواع النبيت الميكروبي المقاوم لمضادات الميكروب. ويُعدّ استعراف الكائن الحي المسبب وحساسيته للأدوية هامة بسبب وجود مجال من الكائنات الحية وانتشار الذراري المقاومة.

قد تكون الجرعة المنخفضة فعالة لعدوى السبيل البولي السفلي، حيث يتركز الكثير من مضادات الميكروب في البول. أمّا عداوى المادة الكلوية فتتطلب الجرعات اللازمة لأي

العدوى اللاأعراضية (البيلة الجرثومية اللاأعراضية)

Asymptomatic infection ("asymptomatic bacteriuria")

قد توجد هذه العدوى في الاختبار الروتينسي للبول عند المرأة الحامل أو عند المصابين بالشذوذات البنيوية المعروفة في السبيل البولي. وتوضّح مثل هذه العدوى تكرار التبول أو سلسه عند المسنين. وينبغي إعطاء مضاد المكروب الملائم، الذي نختاره على أساس اختبارات الحساسية، لمدة 7 - 10 أيام على نحو طبيعي. ويُحبَّذ الأموكسيسيلين أو السيفالوسبورين في الحمل، على الرغم من إمكانية استخدام النتروفورانتوين nitroforantoin عندما لا تكون الولادة وشيكة.

التهاب البروستاتة Prostatitis

تُعَدّ العصيات bacilli الهوائية السلبية الغرام من العوامل الإمبراضية الأشيع هنا، على الرغم من إمكانية اكتناف المتدثرة Chlamydia. وكثيراً ما يستخدم الكينولون مثل السيروفلوكساسين، مع أن التريميثوبريم أو الاريثروميسين فعالان أيضاً. تنفذ هذه الأدوية إلى البروستاتة بتركيز كاف لأنها ذوابة في الشحم؛ قد يكون توليفها مفيداً. وغالباً ما تكون الاستجابة لمساق قصير ومفرد جيدة، ولكن الرجعة recurrence شائعة، ويعدُّ المريض شافياً فقط عندما يتحرر من الأعراض بدون اللجوء إلى مضادات المكروبات لمدة عام. وغالباً ما تعطى معالجة بالفم لمدة أربع أسابيع من أجل المحجمات المعادة.

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis

كثيراً ما يُباشَر بالوقاية الكيميائية عند المرضى المؤهين للنوبات الراجعة أو السورات الحادة من العدوى المتعدرة الاستئصال. وقد بقي هذا من الضرر الكلوي المتقدم عند الأطفال الذين يوجد لديهم بيلة جرثومية لأعراضية أثناء التحري الروتينسي. ويُعدّ النتروفورانتوين (50 - 100 ملي غرام/يوم)، أو حمض الناليديكسيك nalidixic acid (- 1.0 0.5 غرام/يوم) أو التريميثوبريم (100 ملي غرام/يوم) مُرضياً. ويفضل إعطاء الأدوية كجرعة فموية مفردة مساءً.

سَلَّ السبيل التناسلي البولي Tuberculosis of the genitourinary tract يُعالج وفقاً للمبادئ الموصوفة للعدوى

الرئوية.

الأدوية الخاصة بعداوى السبيل البولي

SPECIAL DRUGS FOR URINARY TRACT INFECTIONS

تُستخدَم مضادات المكروبات العامة لعداوى السبيل البولي وهي موصوفة في مكان آخر. وتُستخدَم بضعة عوامل خصوصية لعدوى السبيل البولي:

النتروفورانتوين Nitrofurantoin هو مضاد مكروبات تخليقي وفعال ضد معظم المُمرضات البولية باستثناء الزوائف pseudomonas. ويمتص جيداً من السبيل المعدي المعوي ويتركز في البول (العمر النصفى 1 ساعة)؛ ولكن تركيزه البلازمي منخفض جداً لمعالجة عدوى النسيج الكلوي. ويُقصّ إطراره بوجود القصور الكلوي، مما يجعل الدواء أكثر سمية وأقل فعالية. إنَّ الاستخدام الرئيسي للنتروفورانتوين الآن هو للوقاية. وتتضمن آثاره الجانبية الغثيان والقيء (وتنخفض جداً مع المستحضر البلوري الكروي macro-crystalline) والإسهال. ويحدث الاعتلال العصبي المحيطي ولاسيما عند مرضى الاختلال الكلوي الهام، حيث يُعدّ الدواء مضاد استطباب لديهم. تتضمن التفاعلات الأرجية الطفح crashes، والشرى urticaria المُعمَّم والارتشاح الرئوي pulmonary infiltration مع التصلد consolidation الرئوي أو الانصباب الجنسي pleural effusion. ويُعدّ مأموناً أثناء الحمل، باستثناء الفترة المحيطة بالولادة حيث قد يُسبب انحلال دم عند الولدان، ويجب تجنبه عند المصابين بعَوَز نازعة هيدروجين الغلوكوز -6- فسفات أي عوز G6 PD (راجع الفصل 7).

حمض الناليديكسيك Nalidixic acid: راجع الفصل 12.

عداوى السبيل التناسلي

Genital tract infections

يُعطى الوصف العام بالشرائح التقليدية فيما بعد، ولكن تُعدّ المعالجة امتيازاً على نحو متزايد للمختصين، الذين يعطون النتائج الأفضل، كما هي الحال عادةً. ويُنصح القراء المهتمين بالعودة إلى نصروس متخصصّة specialist texts. العداوى

التتراسيكلين أو الآزيتروميسين azithromycin بالفم فعلاً.

المرض الإنتهابي الحوضي

Pelvic inflammatory disease

تُكتَنَف بضع مُمرضات تتضمن المتدثرة الحثرية، والنييسرية البنية والمفطورة البشرية *Mycoplasma hominis*. وقد توجد عدوى إضافية superinfection بجراثيم المعى وجراثيم أخرى في السبيل البولي التناسلي urogenital. وعادةً ما تتطلب توليفاً من مضادات المِكروبات مثل، المترونيدازول مع الدوكسيسيكليين doxycycline بالفم.

الزهري (الإفرنجي) SYPHILIS

تُعرَف اللولبية الشاحبة *Treponema pallidum* بأنها حساسة للبنسلين بدرجة متفاوتة.

يُعالج الزهري الأولي والثانوي primary and secondary syphilis على نحو فعال بوساطة بنزِيل البنسلين أو بروكائين البنسلين procaine penicillin بالعضل، يوماً لمدة 10 - 21 يوم. ويمكن استخدام التتراسيكلين أو الإريثروميسين فمويًا للمرضى المتأرجحين من البنسلين.

ينبغي أن يتلقى الزهري الثالثي Tertiary syphilis المعالجة نفسها، مع التأكيد على استمرارها لمدة 3 أسابيع.

وينبغي معالجة الزهري الخَلقي Congenital syphilis عند الولدان بينزِيل البنسلين 10 أيام على الأقل. ويؤيد بعضهم معالجة المرأة الحامل المصابة بالزهري مثل معالجة الزهري الأولي primary، في كل حمل، لدرء جميع المخاطر عن الأطفال. ويفضل إعطاء المعالجة بن الشهر الثالث والسادس، إذ ثمة اختطار الإجهاض إذا ما أعطيت باكراً.

نتائج معالجة Results of treatment الزهري بالبنسلين ممتازة. ولا بدّ من متابعة جميع الحالات لمدة 5 سنوات إن أمكن.

يمكن حدوث تفاعل هرِكْسهايمر Herxheimer reaction (أو تفاعل يارِش - هيركْسهايمر Jarisch-Herxheimer) بوساطة السيبتوكسين cytotoxine (عامل نخر الورم tumor necrosis factor على نحو رئيسي) المنطلق عقب القتل الجسيم

المنقولة جنسياً هي متعددة وشائعة. ويقوم التحري عن المخالطين contacts بدور حيوي في السيطرة على الانتشار وإنقاص عودة العدوى.

داء السيلان GONORRHOEA

تتزايد الآن مشكلات مقاومة النييسرية البنية *Neisseria gonorrhoeae* لمركبات بيتا لكتام B-lactam وللكينولون quinolone، وسيعتمد اختيار الدواء الخاص على اختبار الحساسية ومعرفة طُرُز المقاومة في التوضّعات الجغرافية المختلفة. وتتطلب المعالجة الفعالة تعريض الكائن الحي لفترة وجيزة إلى تركيز مرتفع من الدواء. إنّ التدابير العلاجية بالجرعة المنفردة عملية وهي مرغوبة بوضوح لأسباب اجتماعية، وتتضمن الامتثال والمطاعة compliance. والمناهج العلاجية التالية فعّالة:

العداوى الشرجية التناسلية غير المصحوبة بمضاعفات Uncomplicated anogenital infections الأموكسيسيلين مع البرونسيد بالفم؛ ويمكن استخدام السبكتينوميسين spectinomycin بالوريد، والسيفوتاكسيم بالعضل، أو السيروفلوكساسين بالفم من أجل المرضى المتأرجحين بالبنسلين.

داء السيلان البلعومي Pharyngeal gonorrhoea يستجيب على نحو أقل فعالية، ويوصى بالسيفوتاكسيم cefotaxime في العضل.

العدوى المُختلطة Coexistent infection كثيراً ما توجد المتدثرة الحثرية *Chlamydia trachomatis* مع النييسرية البنية *Neisseria gonorrhoeae*؛ ويعالج التهاب الإحليل بالمتدثرة بالتتراسيكلين فمويًا لمدة 7 أيام أو الجرعة الفموية المفردة من الآزيتروميسين azithromycin 1 غرام.

التهاب الإحليل بغير المكورات البنية

Nongonococcal urethritis

تنجم معظم من حالات التهاب الإحليل القِيحي الخالي من المكورات البنية عن المُمِرّضات المنقولة جنسياً، وهي عادةً المتدثرة الحثرية *Chlamydia trachomatis* وكثيراً ما تكون المَيُوزَة الحَالَة لليروريا *Ureaplasma urealyticum*. ويعدّ

الموضعي الذي يقدم البديل.

التهاب المهبل بالمسببة *Candida vaginitis*، والتهاب المهبل بالمشعرات *Trichomonas vaginitis*: راجعهما في الفصل 14.

عداوى العظام والمفاصل

Infection of bones and joints

التهاب العظم والنقي *Osteomyelitis* قد يكون حاداً أو مزماً وتأتي الجراثيم المسببة من مجرى الدم أو تُغرس مباشرة (من خلال الكسر المفتوح، أو العدوى الموضعية المزمنة في نسيج موضعي، أو العملية الجراحية). وتُعدّ العقودية الذهبية الجرثوم المَعزول الأشيع عند جميع مجموعات المرضى ولكن المستدمية النزلية كثيراً ما تُشاهد عند الأطفال (نقصت كثيراً الآن بوساطة لقاح المستدمية النزلية غط Hib vaccine B) وأنواع السالمونيلا في المناطق المدارية *tropics*، وكثيراً ما يكتنف التهاب العظم والنقي في الأطراف السفلى (ولاسيما عندما توجد عدوى جلدية مزمنة مستبطنة لدى المسنين) اللاهوائيات المَحْبَرَة (كأنواع العصوانية *Bacteroides* والقولونيات *coliforms*).

ينبغي بذل جهود شاقة للحصول على العظم من أجل الزرع لأن المزارع السطحية والجيبية *sinus* ضعيفة التكهن بالنبات *flora* المستبطن، ويتطلب التهاب العظم والنقي المزمن معالجة مطوّلة (عادةً لمدة 6 - 8 أسابيع، وكثيراً ما تكون أطول). وتتحسن نتيجة التهاب العظم النقي المزمن عندما يمكن إزالة العظم الميت جراحياً.

يُستدَل على تحديد المعالجة من نتائج الزرع ولكن تتضمن التدابير العلاجية الشائعة الاستخدام الفلوكلو كساسيلين *flocloxacillin* مع حمض الفوسيديك أو بدونه *fusidic acid* (للعقودية الذهبية)، أو السي فوناكسيم أو كو أموكسيكلاف *co-amoxiclav* (عند الأطفال)، والسيروفلوكساسين (للقولونيات). وقد تُفي المساقات العلاجية القصيرة (3 أسابيع) لالتهاب العظم والنقي الحاد.

التهاب المفاصل الإنساني *Septic arthritis* يُعدّ طارئة

massive للملتويات *spirochaetes*. ويتجلى هذا التفاعل بالسخونة *pyrexia*، وتُعدّ شائعاً في خلال الساعات القليلة للحقن الأول للبنسلين؛ وتتضمن الملامح الأخرى للتفاعل تسرّع القلب، والصداع، والألم العضلي *myalgia* والورعكة *malaise*، وتُدوم ليوم تقريباً. ولا يمكن تجنب هذا التفاعل بإعطاء جرعات تدريجية من البنسلين. قد يقي البريدنيزولون *prednisolone* من هذا التفاعل وربما ينبغي إعطاؤه عندما يكون التفاعل خطراً كأن يكون المريض مصاباً بالتهاب الأبرم الزهري مثلاً *syphilitic aortitis*.

القُريح CHANCROID

يستجيب العامل المسبب، وهو المستدمية اللدوكرية *Haemophilus ducreyi*، طبيعياً للإريثرومايسين لمدة 7 أيام أو لجرعة مفردة من السيفترياكسون أو الآزثروميسين *azithromycin*.

الورم الحبيبي الأربي GRANULOMA INGUINALE

تُعالج عدوى المغمّمة الورمية الحبيبية بالأمبيسيلين أو كوتريموكسازول أو التتراسيكلين لمدة أسبوعين.

التهاب المهبل الجرثومي (التهاب المهبل الجرثومي، التهاب المهبل اللاهوائي)

BACTERIAL VAGINOSIS (BACTERIAL VAGINITIS, ANAEROBIC VAGINOSIS)

يعد التهاب المهبل الجرثومي شكلاً شائعاً من السيلان المهبلي الذي لا يمكن عزل المشعرة المهبلية *Trichomonas vaginalis* ولا عزل المبيض البيضاء *Candida albicans* منه ولا توجد فيه خلايا التهابية. توجد بينة على ترابط الحالة مع النمو الزائد لبضع مُطاعِمات *commensals* في المهبل تتضمن الغاردنريّة المهبلية *Gardnerella vaginalis*، وهي عصيات ملتوية سلسلة الغرام، والكائنات الحية اللاهوائية، ولاسيما جنس العصوانية *Bacteroides* genus، وتكون الأخيرة مسؤولة عن الرائحة السمكية المميّزة للمفرغات المهبلية. تستجيب هذه الحالة جيداً إلى جرعة فموية مفردة مقدارها 2 غرام من الكلينداميسين *clindamycin*.

كلا الحالين. وقد تُعطى المرأة الحامل أو المرضعة الإريثروميسين المجموعي. وينبغي معالجة رَمَد ophthalmia الوليد بالإريثروميسين المجموعي والتتراسيكلين موضعياً. التهاب القرنية الحلثي Herpes keratitis (راجع الفصل 14). يجب تجنب وضع الكورتيكوستيرويد على العين؛ إذ يُستثار المرض ويمكن أن ينتج العمى الدائم.

العدوى المتفطرية

Mycobacterial infections

PULMONARY TUBERCULOSIS السُّل الرئوي

حوّلت المعالجة الكيميائية السُّل (التدرن) من مرض محدث للعجز وقاتل غالباً إلى مرض يحصل فيه الشفاء 100% تقريباً؛ مع أن الطائفة الحديثة لدراري المتفطرة السلية *Mycobacterium tuberculosis* المقاومة لتعدد الأدوية (MDRTB) في الدول النامية تشوّش هذه الرؤية المثالية. كانت المعالجة الكيميائية مديدة سابقاً، ولكن الفهم الأفضل لطرز فعل الأدوية المضادة للسُّل أعقبه تطوير تدابير تجريبية فعالة قصيرة الأمد.

مبادئ المعالجة المضادة للسُّل

principles of antituberculosis therapy

- يجب قتل العدد الضخم من العصيات bacilli المتكاثرة بنشاط: ويقوم الأيزونيازيد isoniazid بإنجاز ذلك.
- عالِج الصَّوامِد persists، أي، العصيات ذات السيادة الجزئية semidormant التي تستقلّب على نحو بطيء أو متقطع: يُعد الريفامبيسين rifampicin والبيرازيناميد pyrazinamide الأكثر فعالية.
- امنع طائفة مقاومة الدواء بالمعالجة المتعددة لكبت طوافر mutants مقاومة الدواء المفرد التي قد توجد حديثاً أو تنبعت أثناء المعالجة من جميع المجتمعات الجرثومية الضخمة: يفضل كل من الأيزونيازيد والريفامبيسين.
- تُستعمل تركيبات توليفية لتأكيد عدم حدوث الامتثال الضعيف، التي تتلوها المقاومة الدوائية في المعالجة الأحادية.

طبية إذا ما أردنا المحافظة على وظيفة جيدة للمفصل. وتُعَدّ العنقودية الذهبية المُمرِض الأشيع، ولكن قد يُكتَنَف مجالٌ عريضٌ جداً من الجراثيم أيضاً يتضمن القولونيات العقدية والنيسرية. يسمح شفت المفصل بتشخيص ميكروبيولوجي نوعي، وبالتفريق عن الأسباب الالعدوائية كالتهاب الزليل البلوري crystal synovitis، وله منفعة علاجية لمفصل الورك مثلاً حيث يوصى بالنزح drainage المنهجي. أمّا المعالجة البدئية فهي مثل التهاب العظم والنقي المزمن.

عدوى العين Eye infections

العدوى السطحية Superficial infections، تعالِج الناجمة عن أنواع من الكائنات الحية بالكلورامفينيكول، وحمض الفوسيديك، والفراميسيتين framycetin، والجنتاميسين، والسيروفلوكساسين، أو الأوفلوكساسين ofloxacin أو النيوميسين في قطرات أو مراهم. يستخدم السيروفلوكساسين، أو الأوفلوكساسين، أو الجنتاميسين أو التريبراميسين tobramycin للزوائف الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*، وحمض الفوسيديك للعنقودية الذهبية على نحو رئيسي. وغالباً ما تحتوي المستحضرات الهيدروكورتيزون أو الريدنيزولون، ولكن الستيرويد يُقنَع تقدّم العدوى، وينبغي تطبيقه مع مضاد المكروبات، وقد يسوء المرض بالنسبة للكائن الحي المقاوم (جرثومة أو فيروس) بكبت الالتهاب الدفاعي. تُستخدَم الوقاية الكيميائية بدون الكورتيكوستيرويد للوقاية من العدوى الجرثومية الثانوية في التهاب المتحممة conjunctivitis الفيروسي. وقد يُعطى نوع من المضادات الحيوية حقناً مباشراً في غرف chambers العين لمعالجة التهاب باطن المقلة endophthalmitis الجرثومي.

التهاب المتحممة المتدّري Chlamydial conjunctivitis

تُعَدّ الأنماط المصلية التناسلية genital serotypes (K-D) للكائن الحي، في العالم المُتطوّر، مسؤولة ويُحافظ على المستودع reservoir ونقل العدوى من خلال التماس الجنسي. غالباً ما يتسبّب الحَثَر trachoma البائي في الدول النامية بالأنماط المصلية A, B, C. ويُعَدّ التتراسيكلين بالفم فعالاً في

ولاسيما في العالم النامي، فلم تُبرهن المعالجة بالإشراف المباشر *directly observed therapy (DOT)* بأنها تُحسّن معدلات التكرار *relapse* في كثير من التجارب، وهذا مدعاة للدهشة. يُفترض بالمعالجة التوليفية أن تُحسّن الإمتثال والمطاعة: تتضمن بعض التوليفات المستخدمة *Rifater* (الريفامبيسين)، والأيزونيازيد، والبيرازيناميد، و *Rifinah* أو *Rimactazid* (الريفامبيسين مع الأيزونيازيد).

المشكلات الخاصة Special problems

الكائنات الحية المقاومة Resistant organisms تحدث مقاومة بدئية عند حوالي 4% من الكائنات المعزولة *isolated* في المملكة المتحدة، وعادةً تجاه الأيزونيازيد. ينبغي معالجة السُلّ المقاوم لتعدد الأدوية، أي المقاوم للريفامبيسين والأيزونيازيد على الأقل، بثلاث أدوية أو أربعة من التي تُعدّ الكائنات الحية حساسة لها، وينبغي أيضاً أن تستغرق المعالجة مدة 12 - 24 شهراً بعد أن تصبح المزارع سلبية. وتتطلب معالجة مثل هذه الحالات تدبيراً علاجياً ماهراً. غالباً ما تُعدّ المتفطرة اللانموزجية مقاومة للأدوية المعيارية؛ وتعدّ فروعها *virulence* وضيفة ولكن يمكنها إحداث عدوى خطيرة عند المرضى المنقوصي المناعة الذين قد يستجيبون على الكلاريثروميسين *clarithromycin* أو الكينولون مثلاً، وغالباً لتوليفة منهما.

قد تكون الوقاية الكيميائية إحدى اثنتين:

- أولية *primary*، أي إعطاء الأدوية المضادة للسُلّ للأفراد غير المنعدين ولكنهم مُعرّضون، وقلما تكون مُبرّرة، أو
- ثانوية *secondary*، وهي معالجة الأفراد المنعدين ولكنهم بدون أعراض *symptoms*، مثل المخالطين المعروفين للمرضى والذين يُطوّر تفاعل السُلّين الإيجابي. وقد تبرر الوقاية الكيميائية الثانوية عند الأطفال دون عمر 3 سنوات لأن لديهم اختطار مرتفع للمرض المُنتشر *disseminated*؛ وقد يُستخدم الأيزونيازيد منفرداً لمدة 6 شهور بسبب وجود اختطار قليل من طائفة الكائنات الحية المقاومة حيث يكون عبء الكائن الحي ضعيفاً.
- الحمل *Pregnancy*. لا يجب قطع المعالجة الدوائية أو

تستعمل معظم التدابير الحديثة طوراً بدئياً من إعطاء ثلاث أدوية على الأقل لإنقاص العبء الجرثومي بالسرعة الممكنة (لمدة شهرين عادةً)، متبوعةً بطور الاستمرار بإعطاء دوائين عادةً ولمدة 4 شهور.

تتضمن جميع نظم التحريج القصيرة الأمد *short-course regimens* الأيزونيازيد، والبيرازيناميد، والريفامبيسين. ولقد وجد بعد التجارب السريرية المكثفة أن الأمور الثلاثة التالية مُرضية:

1. التدبير بدون إشراف للتحريج اليومي الذي يتضمن الأيزونيازيد والريفامبيسين لمدة 6 شهور، مع البيرازيناميد في الشهرين الأولين.
2. التدبير تحت الإشراف اليومي (مراقبة مباشرة) للمرضى الذين لا يمكن التعويل عليهم في مطاوعة المعالجة والامتثال لها النسي تتضمن تحريج الأيزونيازيد والريفامبيسين ثلاث مرات أسبوعياً لمدة 6 شهور، مع البيرازيناميد في الشهرين الأولين (يعطى الأيزونيازيد والبيرازيناميد بجرعة أكبر من حالة التدبير بدون إشراف).
- ينبغي إضافة الإيثامبوتول *ethambutol* بالقلم أو الستربتوميسين بالعضل أثناء الشهرين الأولين عندما يرجح وجود كائنات حية مقاومة للدواء، أو عندما يكون المريض مُعتلاً على نحو وحييم مع آفات ناشطة وشاملة.
3. التدبير الأرخص الذي ما زال فعالاً، ومُحبباً في بعض الدول، يتضمن إعطاء يومياً تحت الإشراف للأيزونيازيد، والريفامبيسين، إما مع الإيثامبوتول أو مع الستربتوميسين لمدة شهرين متبوعةً بستة شهور من الإعطاء اليومي بدون إشراف للإيزونيازيد والثياسيتازون *thiacetazone*.

تُعد جميع التدابير فعالةً بدرجة مرتفعة، وتبلغ معدلات التكرار 1-2% عند من يستمرون لمدة 6 شهور؛ حتى عند المرضى الذين يهملون هذه التدابير بعد 4 شهور، يمكن توقع معاودة السُلّ لديهم بنسبة 10-15% فقط. وقلما تنشأ مقاومة دوائية مع أي من هذه التدابير.

على الرغم من كون الإمتثال *compliance* معنياً غالباً بالمعالجة الدوائية المتعددة النسي تُعطى لفترات طويلة،

تعرضهم، وتكتنف عدواهم عادة أعداداً ضخمة من العصيات الدرنية tubercle bacilli (الداء العديد العصيات)، والمصابون بالإيدز AIDS أكثر ميلاً للعدوى بالذري المكافحة للمضادات الحيوية. وعادة ما يبدأ بأربع أدوية على الأقل، ويُعزل المرضى حتى الحصول على النتائج البكتريولوجية وعند إظهارهم تحسناً سريرياً. وعندما تُرهَن العدوى على اكتناف متفطرات حساسة للمضادات الحيوية، يمكن استمرار المعالجة بالتدبير الملائم لمدة 6 شهور مع المتابعة الحريضة. قد تحدث مشاكل خصوصية من التآثرات المتعددة الأدوية أثناء المعالجة بمضادات السل لدى المرضى الذين يعالجون بمضادات الفيروس القهقري antiretroviral.

الأدوية المضادة للسل

ANTITUBERCULOSIS DRUGS

الإيزونيازيد Isoniazid

يُعدّ الإيزونيازيد (INH, INAH, هيدرازيد حمض الإيزونيكوتينيك isonicotinic acid hydrazide) فعالاً على نحو انتقائي ضد المتفطرة السلية لأنه يمنع تخليق المكونات الفريدة للجدران الخلوية المتفطرية. ولذا فهو مبيد جراثيم bactericidal ضد العصيات الفعالة المتعددة الأدوار (سواءً ضمن البلاعم macrophages أم في المقرات خارج الخلوية) ولكنه كايح جراثيم bacteriostatic ضد العصيات اللانقسمة؛ ويمتلك فعالية قليلة ضد الجراثيم الأخرى أو لا يمتلك أي فعالية. يُمتص الإيزونيازيد جيداً من السبيل الهضمي ويُوزع خلال ماء الجسم، عابراً الحوائل barriers النسيجية بسرعة ويدخل إلى السائل النخاعي. وينبغي إعطاؤه دائماً في حالات وجود احتطار خاص من التهاب السحايا (السلّ الدُخني miliary tuberculosis والعدوى الأولية). تُزال فعالية الإيزونيازيد مع مجموعة الأسيتيل ويُوزع معدل هذا التفاعل على نحو ثنائي الدارج bimodally (راجع علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics). إن العمر النصف ساعة واحدة عند سريري الأستلة و4 ساعات لدى البطيئين؛ ويُعدّ التركيز البلازمي لحالة الثبات عند سريري الأستلة أقل من نصف ما هو عليه بطيئي الأستلة، ولكن الجرعات الفموية المعيارية

تأخيرها أثناء الحمل. بناءً على المبدأ العام لتقليل تعرض الجنين، يُعدّ المساق العلاجي لثلاث أدوية معيارية، ولمدة 6 شهور (رقم 1 أعلاه) هو الأفضل. ينبغي استبعاد الستربتوميسين من أي تدبير (خطر تضرر العصب القحفي الثامن للجنين).

السلّ اللاتنفسي Nonrespiratory tuberculosis. إن مبادئ المعالجة، أي اتباع المعالجة المتعددة والمطوّلة، مشابهة لمعالجة السل التنفسي. ولكن تكون المعالجة ضرورية الآن في حالات قليلة فقط. وينبغي في هذه الحالات القليلة البدء بالجراحة أولاً ثم تتبعها الرقابة الكيميائية. قد لا تنجح الأدوية للكثير من آفات السل المزمن نسبياً كنتيجة لعدم توعية avascularity النسيج المحيط؛ كثيراً ما ينبغي أن تكون المعالجة مطوّلة والجرعات عالية high، لاسيما مع عدم إمكانية إزالة النسيج المتضرر بالجراحة، مثل سلّ العظام.

سلّ السحايا Meningeal tuberculosis. لا بدّ من استعمال الإيزونيازيد والبيرازيناميد اللذين ينفذان جيداً إلى السائل النخاعي CSF. يدخل الريفامبيسين كثيراً إلى السحايا الملتهبة، لكن نفاذيته إلى السحايا غير الملتهبة تكون أقل من ذلك، والتدبير الفعال هو الأيزونيازيد، والريفامبيسين، والبيرازيناميد، والستربتوميسين. قد تحتاج المعالجة الاستمرار لمدة أطول بكثير من المقرر العلاجي القصير الأمد الحديث الخاص بالسل الرئوي.

الستيرويد الكظري والسلّ Adrenal steroid and tuberculosis. قد يُعطى الكورتيكوستيرويد في السل الرئوي للمرضى المعتلين على نحو وخيم. فهو يُنقص تفاعل الإصابة في الجسم تجاه البروتين السلي tuberculoprotein ويوفر الوقت للمعالجة الكيميائية في ممارسة التأثير. ويجعل المريض يشعر بتحسن سريع جداً. وفي غياب المعالجة الكيميائية الفعالة، فإن الستيرويد الكظري يسبب إمتداد السلّ، فما ينبغي استخدامه منفرداً أبداً، لمرض آخر مثلاً، عندما يُشتبه بالسلّ.

السل عند المنقوص المناعة Tuberculosis in the immunocompromised. يتطلب المصابون بنقص المناعة تدابير خاصة بسبب إمكانية عدواهم على نحو أسرع عند

للمكروب. وتتضمن الاستخدامات الأخرى الجذام (leprosy)، وداء الفيالقة Legionnaires' disease (مع الإريثروميسين أو السيروفلوكلوكساسين)، وفي الوقاية الكيميائية من التهاب السحايا بالمكورة السحائية، والعدوى الوحمة بالعنقودية (مع الفلوكلوكساسيلين أو الفانكوميسين). يُمتصّ الريفاميسين جيداً من السبيل المعدي المعوي. وينفذ جيداً إلى معظم النسيج. ويُعدّ دخوله إلى السائل النخاعي CSF كافياً للمحافظة على تراكيز علاجية بالجرعات الفموية الطبيعية عندما تكون السحايا ملتهبة، ويختفي هذا الدخول مع اختفاء الالتهاب في خلال شهر أو شهرين.

تأخذ عودة الدوران المعوي الكبدية دورها، ويُزال حوالي 60% من الجرعة المفردة فعلياً مع البراز؛ ويحدث إخراج بولي للدواء غير المتبدّل unchanged أيضاً. يبلغ العمر النصفى 4 ساعات بعد الجرعة البديّة، ولكنه يقصّر مع إعادة التجرع لأن الريفاميسين مُحَرّضٌ إنزيمي فعال جداً ويزيد استقلال ذاته (واستقلاب العديد من الأدوية الأخرى، راجع ما سيأتي).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. نادراً ما يسبب الريفاميسين أي سمية خطيرة. تتضمن التفاعلات الضائرة الاحمرار والحكة مع طفح rash أو بدونه، ونقص الصفائح الدموية thrombocytopenia. وقد يحدث ارتفاع في البيليروبين البلازمي والإنزيمات الكبدية عند بدء المعالجة وغالباً ما تكون عابرة ولا تدعو لإيقاف الدواء؛ ومع ذلك فقد حدث التهاب كبد قاتل. ويجب فحص وظيفة الكبد قبل بدء المعالجة وأثناء الشهور القليلة الأولى من المعالجة على الأقل. وإن التجرع المتقطع، أي الأقل من مرتين أسبوعياً، إما كجزء من التدبير أو بسبب الامتثال الضعيف، يُعزّز حدوث تأثيرات مُعيّنة ربما تمتلك أساساً مناعياً، وهي، المتلازمة المشابهة للنزلة الوافدة influenza-like syndrome (الوعكة malaise)، الصداع والحمى، وقصّر النَّفَس والأزيز (wheezing)، وفقر الدم الانحلالي الحاد ونقص الصفائح الدموية والفشل الكلوي الحاد مع انحلال الدم في كثير من الأحيان. يُعدّ تصبُّغ البول بالأحمر وكذلك الدموع والبلغم، مشعراً مفيداً على

(300 ملي غرام/يوم) في التدابير العلاجية اليومية تعطي تراكيز قاتلة للمتطفرة كافية في كلا المجموعتين.

الآثار الضائرة Adverse effects. إن الإيزونيازيد جيد التحمل. وإن ضرر الكبد الأثر الضائر الأورخم الذي يتراوح من ارتفاع متوسط في إنزيمات الكبد إلى التهاب الكبد الوحيم والوفاة. وقد يحدث بالمستقلب (المستقلبات) المتفاعل كيميائياً، ومثال ذلك، أسيتيل هيدرازين acetyl hydrazine. تنشأ معظم الحالات في خلال الأسابيع الثمانية الأولى من المعالجة وينبغي رصّد اختبارات وظائف الكبد شهرياً أثناء هذه الفترة على الأقل.

يُعدّ الأيزونيازيد مضاهئاً بنيوياً للبيريدوكسين pyridoxine ويُسرّع إطرأحه، والنتيجة الرئيسية لذلك هو اعتلال الأعصاب المحيطي مع اخضرار numbness ونخر tingling القدم، ويكون الاكتناف الحركي أقل شيوعاً. ويُعدّ الاعتلال العصبي أكثر تواتراً. عند بطيئ الأسئلة، وسيئّي التغذية، والمستنّ والمصابين بعدوى فيروس نقص المناعة البشري HIV، ومرض الكبد والكحولية alcoholism. وينبغي أن يتناول هؤلاء الأشخاص البيريدوكسين 10 ملي غرام/يوم بالفم، الذي يقي من اعتلال الأعصاب ولا يتداخل مع التأثير العلاجي؛ ويُفضّل بعضهم إعطاء البيريدوكسين لجميع المرضى. تتضمن الآثار الضائرة الأخرى الاضطرابات النفسية، وعدم التناسق incoordination، والتهاب العصب البصري والاختلاجات.

يثبط الأيزونيازيد استقلال الفينيتوين phenytoin، والكاربامازيبين carbamazepine والإيثوسكسيميد ethosuximide، فيزيد من تأثيراتها.

الريفاميسين Rifampicin

لريفاميسين فعالية مبيدة للجراثيم ضد العصيّة السلية، مقارنة مع الإيزونيازيد. ويستخدم أيضاً لمعالجة الجذام. يعمل بتثبيط تخليق الرنا RNA، وتكون الجراثيم حساسة لهذا التأثير بتركيز أخفض بكثير من حساسة الخلايا الثديية؛ ويُعدّ فعالاً ولاسيما ضد المتطفرة التي يوجد نصفها ضمن الخلايا. ولريفاميسين مجال عريض من الفعالية المضادة

وهي متواترة نسبياً مع التحريم اليومي، ولكنها أقل بالتحريم المتقطع وعلى خلاف النقرس gout تصيب كلاً من المفاصل الكبيرة والصغيرة. يثبط حمض البيرازينويك pyrazinoic acid، وهو المستقلب الرئيسي للبيرازيناميد الإفراز النبسي الكلوي لليورات. وغالباً ما تُعدّ المعالجة الأعراضية بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية كافية، وقلّما يضطر إلى قطع تناول البرازيناميد بسبب الألم المفصلي ولا يُعدّ التهاب الكبد المرتبط بالجرعات العالية على نحو خاص مشكلة مع المقررات العلاجية القصيرة الحدية. ويحدث أيضاً فقر الدم الحديدي الأرومات sideroblastic anaemia والشرى urticaria.

الإيثامبوتول Ethambutol

يُعد الإيثامبوتول كاجماً للجراثيم bacteriostatic، يستخدم بالتزامن مع الأدوية الأخرى المضادة للسّل لتأجيل طارئة العصيات المقاومة أو منعها. يُمتصّ جيداً في السبيل المعدي المعوي وتحدث تراكيز فعالة في معظم أنسجة الجسم وتتضمن الرئة؛ يمكن أن تصل إلى السائل النخاعي CSF بما يكفي لتثبيط نمو المتفطرات في التهاب السحايا السلي لكن لا تعبر كميات كافية إلى السائل النخاعي عندما لا تكون السحايا ملتهبة. يطرح على نحو رئيسي بطريق الكلية وبالإفراز النبسي وكذلك بالترشيح الكبيبي (العمر النصف 4 ساعات)؛ ينبغي إنقاص الجرعة عندما تكون وظيفة الكلية مُختلة.

الآثار الضائرة Adverse effects إن الإيثامبوتول غير سام نسبياً بالجرعات الفموية الموصى بها (15 ملي غرام/ كيلوغرام/ يوم) (مع مراعاة الوظيفة الكلوية المنقوصة). يُعدّ التهاب العصب البصري optic neuritis (الوحيد الجانب unilateral أو الثنائي الجانب bilateral) مشكلة رئيسية مسببة لنقصان حدة البصر، والعُتَمَات المركزية central scotomata، ونقصان الرؤية المحيطية أحياناً أيضاً وعمى الألوان بين الأحمر والأخضر. وتنعكس هذه التبدلات مع إيقاف المعالجة الفحائي؛ وقد يصير المريض أعمى إذا لم توقف المعالجة. ومن الحكمة ملاحظة أي قصة مرضية عينية وإجراء الاختبارات الأساسية للبصر قبل الشروع بالمعالجة بالإيثامبوتول. وينبغي

تناول المريض للدواء. ويمكن للريفامبيسين أيضاً أن يسبب تصبغاً برتقالياً للعدسات اللاصقة اللينة soft contact lenses.

التأثرات Interactions. يُعدّ الريفامبيسين مُحَرِّضاً إنزيمياً قوياً ويسرّع استقلاب أدوية كثيرة جداً، تتضمن الوارفارين warfarin، وموانع الحمل الستيرويدية، والمسكنات المنومة narcotic analgesics، والعوامل المضادة للسكري الفموية، والفيتوئين phenytoin والدابسون dapsone. وقد تُطلَب زيادة مناسبة في مقدار الجرعات dosage وطرائق بديلة لمنع الحمل contraception لتعويض زيادة استقلاب الدواء (راجع أيضاً فرط جرعة الباراسيتامول، الفصل 15).

للريفابوتين Rifabutin (العمر النصف 36 ساعة) فعالية مشابهة وكذا التأثيرات الضائرة، ويستخدم للوقاية من عدوى المتفطرة الطيرية Mycobacterium avium عند مرضى الإيدز، وللمعالجة العدوى المتفطرة السلية وغير السلية بالتوليف مع الأدوية الأخرى.

البيرازيناميد Pyrazinamide

يشق البيرازيناميد من النيكوتيناميد nicotinamide ويُتضمّن في تدابير توليفات الاختيار الأول لقدرته على إبادة الجراثيم المقيمة داخل الخلايا، أي المتفطرات المستمرة الانقسام أو نصف الهاجرة semidormant، وغالباً ضمن الخلايا. ويعتمد عمله على نشاط البيرازيناميداز pyrazinamidase داخل الجراثيم التي تحوّل البيرازيناميد إلى حمض البيرازينويك pyrazinoic acid الفعّال؛ ويُعدّ هذا الإنزيم أكثر فعالية في البيئة الحمضية مثل داخل الخلايا. والدواء غير فعّال ضد المتفطرة الطيرية Mycobacterium bovis. يُمتصّ البيرازيناميد جيداً من السبيل المعدي المعوي ويُستقلّب في الكبد، ويظهر القليل جداً من الدواء بدون تبدل unchanged في البول (العمر النصف 9 ساعات). وتُعدّ تراكيزه في السائل النخاعي CSF متطابقة تقريباً مع تراكيزه في الدم، ولذا فالدواء ذو قيمة في التهاب السحايا السلي. وتشير الخبرة في دول عديدة إلى أن البيرازيناميد مأمون الاستخدام أثناء الحمل.

الآثار الضائرة Adverse effects. تتضمن فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia والألم المفصلي arthralgia،

LEPROSY الجذام

إنّ المعالجة الفعالة للجذام معقّدة وتتطلّب خبرة كبيرة للحصول على أفضل النتائج. وتتطلّب مشكلات الجذام المقاومة الآن استخدام معالجة دوائية متعدّدة وتكتيف ما يلي:

- للمرض القليل العصيات *paucibacillary*: الدابسون dapsone والريفامبيسين لمدة 6 شهور.
- للمرض المتعدد العصيات *multibacillary*: الدابسون، والريفامبيسين، والكلوفازيمين clofazimine لمدة سنتين. وقد تكون المتابعة لمدة 4 - 8 سنوات ضرورية.

الدابسون Dapsone. سلفون sulphone كابح للجراثيم bacteriostatic (متعلّق بالسلفوناميدات، ويعمل بالآلية نفسها، راجع الفصل 12)، ويُعدّ منذ سنوات عديدة الدواء المعياري لمعالجة جميع أشكال الجذام. تسمّح المعالجة غير المنتظمة وفترتها غير الكافية بالدواء المفرد بطائرة المقاومة الأولية والثانوية، لتصبح مشكلة رئيسية. ويستخدم الدابسون أيضاً لعلاج التهاب الجلد الهربسي الشكل dermatitis herpetiformis، ويُعطى من أجل المتكيسة الرئوية الجذامية *Pneumocystis carinii* و(البيريميثامين pyrimethamine) للوقاية من الملاريا. يبلغ عمره النصفى 27 ساعة. وتتراوح الآثار الضائرة من أعراض معدية معوية إلى ندرة الحبيبات agranulocytosis، وفقر الدم الانحلالي والتفاعلات الأرجية المعمّمة التي تتضمّن التهاب الجلد التقشري exfoliative dermatitis.

الريفامبيسين Rifampicin يُعدّ كابحاً للجراثيم (أنظر سابقاً) ومأموناً وفعالاً عند إعطائه مرة شهرياً. إن هذا الفاصل الطويل يجعل المراقبة المباشرة لإعطاء الريفامبيسين معقولة، وهذا ما تتطلبه التدابير العلاجية السابقة.

الكلوفازيمين Clofazimine يمتلك فعلاً كابحاً للجذام leprostatic وتأثيراً مضاداً للالتهاب مما يقي من الحمى العقدية الجذامية erythema nodosum leprosum. ويسبب أعراضاً معدية معوية. ويحدث أيضاً تصبغ مُحمرّ في الجلد وآفات جلدية أخرى، وقد تستديم شهوراً بعد إيقاف تناول

عدم إعطاء الدواء للمرضى المنقوصي الرؤية أو لمن لا يلاحظون أي تدهور إضافي ضئيل. ينبغي إخبار المرضى أن ينتبهوا إلى قراءة الطباعة الصغيرة في الجرائد (بكل عين على حدة) وإيقاف الدواء حالاً عند أي تدهور والسعي إلى المشورة. وينبغي إعطاء المرضى الذين لا يمكنهم فهم ذلك وتطبيقه ولاسيما الأطفال معالجة بديلة إن أمكن. وتُعدّ الحاجة إلى الرصد العيني المُتخصّص المتكرّر موضوعاً خلافياً. ويحدث التهاب أعصاب محيطي لكنه نادر. السترتوميسين: راجع ما سبق.

الثياسيتازون Thiacetazone

يُعدّ الثياسيتازون كابحاً للسُلّ tuberculostatic ويستخدم مع الإيزونيازيد لتثبيت طارئة المقاومة للدواء الأخير. يُمتصّ في السبيل المعدي المعوي، ويستقلب جزئياً وي طرح جزئياً في البول أيضاً (العمر النصفى 13 ساعة).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمّن أعراضاً معدية معوية، و التهاب الملتحمة والدوار vertigo. أما التأثيرات الأخطر فهي الحمى المتعددة الأشكال erythema multiforme، وفقر الدم الانحلالي، وندرة الحبيبات agranulocytosis، والوذمة المخيّة والتهاب الكبد.

الأدوية البديلة أو المُدخّرة Alternative or reserve drugs

تُستعمل حيث توجد مشكلات عدم تحمل الدواء والمقاومة الجرثومية. وهي موجودة في هذا الصنف بسبب سميتها الأعلى أو نجاعتها الأقل وتتضمن: الإيثيوناميد ethionamide (قيح معدّي معوي، تفاعلات أرجية)، والكاربيوميسين capreomycin (سام للكلى nephrotoxic) والسيكلوسيرين cycloserine (فعال لكنه سام للعصب neurotoxic). وللمضادات الميكروبية الكينولونية مثل السيبروفلوكساسين ciprofloxacin والماكروليدات المدخلة حديثاً جداً مثل الكلاريثروميسين clarithromycin والأزيتروميسين azithromycin فعالية مفيدة أيضاً ضد المتفطّرات.

الدواء. يبلغ العمر النصفى 70 يوماً.

مضادات الجذام الأخرى Other antileprotics تتضمن الإيثيوناميد ethionamide والبروثيوناميد prothionamide. وعلى الرغم من الماضي السيئ السمعة للثاليدوميد thalidomide فلا يزال يجد استخداماً مع الكورتيكوستيرويد في السيطرة على التفاعلات الجذامية الأرجية.

العداوى الجرثومية الأخرى

OTHER BACTERIAL INFECTIONS

الحروق Burns. يمكن إنقاص العدوى بتطبيق كريم سلفاديازين الفضة silver sulphadiazine. قد يحدث امتصاص كبير من أي سطح خام raw فيمكن أن يسبب استخدام الأمينوغليكوزيدات، مثل مستحضرات النيوميسين سمية سمعية ototoxicity.

الغنغرينة الغازية Gas gangrene. يتلوث الجلد بين الخصر waist والركبتين knees على نحو طبيعي بالكائنات الحية اللاهوائية الغائطية. على كل حال فإن المواقبة على المستحضرات الجلدية من أجل عمليات جراحة تقويم العظام orthopaedic أو بتر الفخذ، لن تقتل جميع الأبواغ spores أو تزيلها. وإن الجراحة المجرى بسبب القصور الوعائي عندما تكون أكسجة النسيج ضعيفة ربما تعقبها العدوى. وقد تحدث الغنغرينة الغازية (المطثية الحاطمة clostridium perfringens) ويمكن الوقاية منها بينزليل البنسلين أو المترونيدازول..

الجروح Wounds. تُعد الوقاية الكيميائية المجموعية ضرورية لبضعة أيام على أقل تقدير في الجروح الملوثة حين تُترك الخيوط تحت الجلد، وفي الجروح النافذة إلى تجاويف الجسم. ربما يُعد الفلوكلوكساسيلين floclloxacillin الأفضل، ولكن ينبغي إضافة المترونيدازول بحالة الجروح البطينية النافذة، ويجب مراعاة إضافة عامل فعال ضد الجراثيم الهوائية السلبية الغرام مثل، الجنتاميسين (راجع الكُراز tetanus أيضاً).

الخراجات Abscesses والعداوى في العظم والتجاويف المصلية تُعالج وفقاً لحساسية الكائن الحي تجاه مضادات

المكروبات ولكنها تتطلب جرعات عالية بسبب النفاذية الضعيفة. وقد نحتاج إلى التسليل instillation الموضعي للدواء. **داء الشعيات Actinomycosis.** تُعد الشعية الإسرائيلية *Actinomyces israelii* اللاهوائية حساسة لأدوية عديدة، ولكن ليس للمترونيدازول، وتُعد الإتاحة ضعيفة بسبب التليف الورمي الحبيبي granulomatous fibrosis. تُعطى جرعات عالية من بنزليل البنسلين أو الأموكسيسيلين لأسابيع عدّة؛ وغالباً ما تكون العداوى مُختلطة مع جراثيم لاهوائية أخرى ولذا غالباً ما يعطى المترونيدازول بالإضافة لتأكيد الفعالية ضد جميع مُكوّنات الخليط الجرثومي. قد يكون الكو أموكسيسلاف co-amoxiclav بديلاً ملائماً. وقد تُتطلب الجراحة.

داء البريجمات Leptospirosis. ينبغي بدء المعالجة الكيميائية في خلال 4 أيام من بداية الأعراض كي تكون بأعظم الفعالية. يوصى بينزليل البنسلين؛ وقد يُحرّض تفاعل هرِكسهايمر Herxheimer (أنظر الزهري Syphilis). ويُعدّ التدبير العلاجي الداعم هاماً، ويتضمّن الانتباه إلى توازن السوائل ومراقبة أعراض الفشل الكبدى أو الكلوي أو القلبى.

داء لايم Lyme disease. إن حفظ الجلد مغطى واستخدام مُنقّرات الحشرات insect repellants يعدّ فعالاً في الوقاية من لدغات القراد tick bites وإن الإزالة السريعة للقراد بعد التماس (في خلال 24 ساعة) ستمنع حدوث العدوى. تستجيب البورليّة البورغدورفريّة *Borrelia burgdorferi* في معظم تجلّيات المرض للأموكسيسيلين أو الدوكسيسيسكلين doxycycline فموياً لمدة تصل حتى 21 يوماً، ولكن ينبغي إعطاء جرعات ضخمة من السيفوتاكسيم cefotaxime بالوريد ولمدة 14 يوماً عندما تغزو هذه الجراثيم الجهاز العصبي المركزي.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Adachi J A, Ostrosky-Zeichner L, DuPont H L, Ericsson C D 2000 Empirical antimicrobial therapy

- Lew D P, Waldvogel F A 1997 Osteomyelitis. *New England Journal of Medicine* 336: 999–1007
- Marik P E 2001 Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *New England Journal of Medicine* 344: 665–671
- Mead P S, Griffin P M 1998 *Escherichia coli* 0157:H7. *Lancet* 352: 1207–1212
- Mylonakis E, Calderwood S B 2001 Infective endocarditis in adults. *New England Journal of Medicine* 345: 1318–1330
- Nicolle L E 2000 Asymptomatic bacteruria—important or not? *New England Journal of Medicine* 343: 1037–1039
- Rosenstein N E et al 2001 Meningococcal disease. *New England Journal of Medicine* 344: 1378–1388
- Sobel J D 1997 Vaginitis. *New England Journal of Medicine* 337: 1896–1903
- Steere A C 2001 Lyme disease. *New England Journal of Medicine* 345: 115–125
- Whitty C J 1999 Erasmus, syphilis, and the abuse of stigma. *Lancet* 354: 2147–2148
- Working Party 1996 Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *British Medical Journal* 312: 430
- for traveler's diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 31: 1079–1083
- Arroll B, Knealy T 2001 Antibiotics for acute bronchitis. *British Medical Journal* 322: 939–940
- Bisno A L 2001 Acute pharyngitis. *New England Journal of Medicine* 344: 205
- Brown P D, Lerner S A 1998 Community-acquired pneumonia. *Lancet* 352: 1295–1302
- Campion E W 1999 Liberty and the control of tuberculosis. *New England Journal of Medicine* 340: 385–386
- Del Mar C et al 1997 Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *British Medical Journal* 314: 1526–1529
- Dixon T C et al 1999 Anthrax. *New England Journal of Medicine* 341: 815–826
- Goldenberg D L 1998 Septic arthritis. *Lancet* 351: 197–202
- Gorbach S L 1999 Antibiotics and *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine* 341: 1690–1691
- Jacobson R R, Krahenbuhl J L 1999 Leprosy. *Lancet* 353: 655–660
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society 1998 Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. *Thorax* 53: 536

العداوى الفيروسية والفطرية والأولية والدودية

Viral, fungal, protozoal and helminthic infections

أفضل. وتكمن الصعوبة الهامة في المقدار الملموس للتضاعف الفيروسي الذي يقوم بدوره غالباً قبل حدوث الأعراض. وبعيداً عن العدوى الأولية، تُعدّ العدوى الفيروسية تالية لاستنشاق reactivation الفيروس الخافي latent في الجسم. وقد يعاني المريض المنقوصو المناعة على نحو خاص من عدل وخيمة في كلا الحالتين. تستطيع الفيروسات تطوير مقاومة تجاه الأدوية المضادة للمكروبات، بمقتضيات متشابهة من أجل المريض، والمجتمع وتطوير الدواء. ويظهر (الجدول 1.14). المراجعة العامة للأدوية ذات الفعالية المبرهنة ضد الأمراض الفيروسية.

الحلأ (الهربس) البسيط والحماق النطاقي

Herpes simplex and varicella-zoster

الأسيكلوفير ACICLOVIR

يشيط الأسيكلوفير تخليق الدنا الفيروسي viral DNA فقط بعد فسفتته بواسطة كيناز الثيميدين thymidine kinase الفيروسي النوعية، فهي المسؤولة عن منسبه العلاجي العالي. ويتبط الأسيكلوفير المُفسَّر بوليميراز الدنا DNA polymerase مما يمنع تشكّل الدنا الفيروسي.

ويُعالج على نحو فعال الفيروسات الخلية (الهربسة) الحساسة عندما يُعطى في مساق العدوى مبكراً، ولكنه لا يستأصل العدوى المستديمة. ويُمتص بإعطائه فمويّاً حوالي 20% منه من المعى، ولكن يُعدّ هذا كافياً للمعالجة المجموعية

الملخص

- الفيروسات تُمثّل مُشكلةً للمعالجة الكيميائية أصعب من تلك التي للكائنات الحية الأرقى كالجراثيم، لأنها طفيليات داخل الخلايا تستعمل استقلاب خلايا المضيف host. لذا تُعدّ السمية الانتقائية العالية أصعب على الإنجاز. وقد أدى استعراف الفروق بين الاستقلاب الفيروسي والبشري إلى تطوير عوامل فعالة مضادة للفيروسات، التي ازدادت المعرفة الجيدة لأدوارها.
- عدوى الفطريات تتراوح من حالات جلدية غير ملائمة إلى أمراض مجموعية مهددة للحياة؛ أصبحت هذه الأخيرة أكثر تواتراً كعدوى انتهازية عند المرضى المنقوصي المناعة بفعل الأدوية أو الإيدز AIDS، أو المتعرضين لمداخلات طبية وجراحية مكثفة في وحدات الرعاية المركزة ICUs.
- عدوى الأولي Protozoal infections تُعدّ الملاريا المرض الطفيلي الرئيسي الساري في العالم. ونصّف في هذا الفصل دورة حياة المتصورة plasmodium الوثيقة الصلة بالوقاية والمعالجة. وتُعدّ المقاومة الدوائية مشكلةً متزايدة وتختلف بحسب التوضع الجغرافي، وأنواع المتصورة.
- الاحتشار بالديدان helminthic infestations. يسبب مراضة لا بأس بها. ويُخص في هذا الفصل الأدوية الفعالة ضد هذه الكائنات الحية.

العداوى الفيروسية Viral infections

إن العوامل المضادة للفيروسات أكثر فعالية أثناء تكرر الفيروسات. وكلما أعطيت المعالجة باكراً كانت النتيجة

لبعض العدوى. يتوزع على نحو واسع في الجسم؛ ويصل تركيزه في السائل النخاعي CSF قرابة نصف تركيزه البلازما، وقد يكون تركيزه في الدماغ أقل. وتتخذ هذه الفروق في الحساب عند التجرع dosing لالتهاب الدماغ encephalitis الفيروسي (الذي يجب إعطاء الأسيكلوفير بالوريد من أجله). يُطرح الدواء في البول (العمر النصف 3 ساعات). ويعطى الدواء 5 مرات/يوم للاستعمال الفموي أو الموضعي.

دواعي استعمال للأسيكلوفير تتضمن ما يلي:

فيروس الحلا البسيط Herpes simplex

- عدوى الجلد، وتتضمن الحلا الشفوي labial والتناسلي genital، البدئي والراجع recurrent (على شكل كرم)، وهو أكثر فعالية أثناء تشكّل الآفات الجديدة؛ وعدوى الأغشية المخاطية (كأقرص أو مستعلقات فموية).
- التهاب قرنية العين ocular keratitis (كمرهم).
- للوقاية والعلاج عند منقوصي المناعة (فمويًا، كأقرص أو مُستعلَق suspension).
- التهاب الدماغ encephalitis، المرض المُنتشر disseminated disease (بالوريد).
- جرى التبليغ عن فيروس الحلا البسيط المقاوم للأسيكلوفير عند المصابين بالإيدز AIDS؛ يستعمل الفوسكارنيت foscarnet في هذه الحالة.

الفيروس النطاقي الحماقي Varicella-zoster virus

- الحماق chickenpox، ولأسما عند منقوصي المناعة (يُعطى بالوريد) أو عند منقوصي المناعة المصابين بالتهاب الرئة أو الكبد (بالوريد).
- الهربس النطاقي shingles عند الأشخاص المنقوصي المناعة (كأقرص أو مُستعلَق، والأفضل في خلال 48 ساعة من ظهور الطفح rash). وغالباً ما تحدث أعراض أواخر لدى الأشخاص المنقوصي المناعة ويتطلبون الإعطاء بالوريد.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions هي قليلة الوجود. ويسبب المهرم العيني إحساساً واسعاً عابراً وخفيفاً واعتلال قرنية keratopathy متقطع ومنتشر سطحياً

الجدول 1.14: أدوية الاختيار في العدوى الفيروسية.		
الكائن الحي	دواء الاختيار	البديل
النطاق - الحماقي		
الحماق	الأسيكلوفير aciclovir	الفالاسيكلوفير
chickenpox		valaciclovir أو
داء النطاق zoster	الأسيكلوفير أو	الفامسيكلوفير
	الفامسيكليفير	famciclovir
		الفالاسيكلوفير
		valaciclovir
الحلا البسيط Herpes simplex		
simplex	الأسيكلوفير (موضعيًا)	
التهاب القرنية	الأسيكلوفير (موضعيًا)	الفالاسيكلوفير
keratitis	و/أو فمويًا	
الشفوي labial		
التناسلي genital	الأسيكلوفير (موضعيًا)	الفالاسيكلوفير
	و/أو فمويًا	البنيسيكلوفير
	الفامسيكلوفير (فمويًا)	penciclovir
التهاب الدماغ	الأسيكلوفير	
encephalitis	الأسيكلوفير	الفوسكارنيت
المنتشر disseminated		foscarnet
فيروس العوز المناعي البشري Human immunodeficiency virus (HIV)	الزيدوفودين zidovudine	الزالتابين zalcitabine
	الديداناوين didanosine	الستافودين stavudine
	الريتونايفير ritonavir	الأميفودين lamivudine
	الإندينافير indinavir	النيفيرابين nevirapine
	الساكوينافير saquinavir	الاباكافير abacavir
	النلفينايفير nelfinavir	الإفايفيرنز efavirenz
التهاب الكبد C, B أو D	الأنتروفيرون الفا-2أ و-2ب	اللاميفودين lamivudine
	Interferon alfa-2a and 2b	
النزلة الوافدة Influenza A	الزانايفير zanamivir	الأمانتادين amantadine
الفيروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus (CMV)	الغانسيكلوفير ganciclovir	الفوسكارنيت foscarnet (لتهاب الشبكية عند المرضى المصابين بفيروس العوز المناعي البشري HIV) الأويدوفير oidofovir
الفيروس المخولي التنفسي Respiratory syncytial virus	التريايفيرين tribavirin	

يزول مع إيقاف الدواء. قد يسبب الاستخدام بالفم أو بالوريد أعراضاً معدية، والصداع والتفاعلات العصبية النفسية. ويسبب التسرب بسبب الاستخدام الوريدي التهاباً موضعياً وخيماً.

الفالاسيكلوفير Valaciclovir هو طليعة دواء prodrug (إستر) للأسيكلوفير، أي، يتحرر الأسيكلوفير الأم بعد الإعطاء بالفم. ويسمح التوافر البيولوجي الأعلى للفالاسيكلوفير (حوالي 60%) بالتحريم كل 8 ساعات فقط. يستعمل لمعالجة عدوى الحلا النطاقي وعدوى الحلا البسيط للجلد والأغشية المخاطية.

الفامسيكلوفير Famciclovir هو طليعة دواء للبنيكسكلوفير penciclovir الذي يشبه الأسيكلوفير؛ يستعمل لعدوى الحلا النطاقي والحلا البسيط التناسلي genital herpes simplex. ونحتاج لإعطائه كل 8 ساعات فقط. ويتاح البنيكسكلوفير أيضاً على شكل كريم لمعالجة الحلا البسيط الشفوي labial.

الإدوكسوريدين Idoxuridine كان مضاد الفيروسات الأول المستعمل على نطاق واسع. حل محل الأسيكلوفير وهو فعال موضعياً بدرجات مختلفة للحلا (الهربس) البسيط العيني والجلدي مع تفاعلات ضائرة قليلة.

فيروس العوز المناعي البشري

Human immunodeficiency virus (HIV)

مبادئ عامة GENERAL PRINCIPLES

- لا تُزيل العوامل الحالية المضادة للفيروسات أو توليفاتها عدوى HIV، ولكن تحدث التوليفات الأكثر فعالية (تُدعى المعالجة المضادة للفيروسات القهقري العالية الفعالية - highly-active antiretroviral therapy, HAART) كبتاً شديداً لتكرار viral replication عند العديد من المرضى مما يتسبب في استئشاء reconstitution الجهاز المناعي. ويمكن قياس ذلك بهبوط التحميل الفيروسي viral load البلازمي وزيادة أعداد الخلايا التائية السامة للخلايا cytotoxic Th1-pental- cells (تعداد CD4) في بلازما المرضى. تنقص معدلات

العدوى الانتهازية كالتهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية الجذوية *Pneumocystis carinii* والتهاب الشبكية بالفيروسه المضخم للخلايا CMV retinitis عند المرضى الذين تحسن لديهم تعداد CD4. ونلاحظ زيادة مأمول العمر لديهم. وعلى كل حال يجب موازنة نجاعة كبت الفيروس تجاه اختطارات التأثيرات غير المرغوبة الناتجة عن استخدام أدوية متعددة. تنقص المعالجة التوليفية اختطارات طارئة المقاومة تجاه الأدوية المضادة للفيروسات القهقري، والتي تزايد في الوقوع حتى عند مرضى HIV المشخص حديثاً.

- تشمل المعالجة المضادة للفيروسات القهقري العالية الفعالية HAART مثبطات للمُنتسخة العكسية للنوكليوزيد nucleoside reverse transcriptase inhibitors التي تستخدم مع مثبط للمُنتسخة العكسية للنوكليوزيد non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor أو واحد أو اثنين من مثبطات البروتياز Protease inhibitors.

- يستند قرار البدء بالمعالجة المضادة للفيروسات القهقري إلى تعداد الخلايا CD4، والتحميل load الفيروسي البلازمي وشدة الأعراض السريرية للمريض. وتُحوّل المعالجة إلى التوليفات البديلة عندما تتدهور هذه المتغيرات. وتتراكم المعلومات المتاحة عن الأدوية والتوليفات شهرياً ويُفضّل اختيار العوامل بعد الرجوع إلى نصيحة الخبرة المعاصرة.

- يُقدّم الحمل والإرضاع من الثدي مشاكل خاصة؛ وغاية المعالجة في هذه الفترة تصغير السمية على الجنين إلى الحد الأدنى أثناء إنقاص التحميل الفيروسي الأمومي وكذلك النتائج الكارثية من نقل HIV للوليد neonate. وتُعَدّ الوقاية من النقل الأمومي - الجنيني، والأمومي - الرضعي الطريقة الأكثر فعالية وتكلفة في استخدام الأدوية المضادة للفيروسات القهقري antiretroviral drugs في الدول الأقل تطوراً.

- تترابط المعالجة التوليفية المضادة للفيروسات القهقري مع إعادة توزيع دهون الجسم عند بعض المرضى ("متلازمة الختل الشحمي lipodystrophy syndrome")، وقد تسبب

الفسفات، أول دواء يُدخل كمضاد للفيروس HIV ويمتلك إلفة عالية للمُنتسخة العكسية. ويندمج هذا الإنزيم مع سلسلة الدنا الفيروسية viral DNA chain، مسبباً سلسلة نهائية مُتسرة. ويجب إتاحة الدواء باستمرار لمنع التبدل الفيروسي لدنا المضيف host DNA، الذي يُعدّ مستديماً إن حَدَث.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الزيدوفودين جيداً من السبيل المعدي المعوي (المتاح كمحافظ capsules وشراب) وتجري تصفيته سريعاً من البلازما (العمر النصفى 1 ساعة)؛ وتبلغ تراكيزه في السائل النخاعي CSF نصف تراكيزه في البلازما تقريباً. ويتاح وريدياً أيضاً للمرضى العاجزين عن تناول الأدوية الفموية أحياناً. تُزال فعالية الدواء استقلابياً على نحو رئيسي، وتُطرح 20% منه بدون تبدل بالكلية.

الاستعمالات Uses. يُستطبّ الزيدوفودين للمظاهر الخطيرة من عدوى فيروس HIV عند مرضى متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز AIDS) أو المُعقّد المرتبط بالإيدز، أي، المصابين بالعدوى الانتهازية، والأعراض البنيوية أو العصبية، أو المرضى الذين انخفض تعداد CD₄ لديهم؛ وتُنقص المعالجة تواتر العدوى الانتهازية وتُطيل البقاء عندما يستخدم في توليفات فعّالة. ويُستطبّ أيضاً منفرداً للنساء الحوامل ولأنسألهنّ للوقاية من نقل فيروس HIV الأمومي الجنيني.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions قد تتضمن الباكورة في المعالجة، القهم anorexia، والغثيان، والقىء، والصداع، والدوخة dizziness، والوعكة malaise والألم العضلي myalgia، ولكن يتطور تحمّل لهذه الأعراض وعادةً ما لا تحتاج الجرعة إلى تبدل. أما الأخطر فهي فقر الدم وقلة العدلات neutropenia التي كثيراً ما تحدث مع الجرعة المرتفعة high، ومع المرض المُتقدّم. وقد ينشأ اعتلال عضلي سُمّي toxic myopathy (غير قابل للتمييز بسهولة عن الاعتلال العضلي المترابط مع HIV) مع الاستخدام الطويل الأمد. ونادراً ما تحدث متلازمة التخرّ الكبدى مع الحمض اللبني (اللاكتيكي) lactic acidosis باستخدام الزيدوفودين (وغيره من مثبطات المُنتسخة العكسية).

مثبطات البروتياز اضطراب استقلاب الشحوم والغلوكوز. وينبغي إنجاز الاختبارات المخبرية المناسبة لرصد هذه التأثيرات.

• تدعُ المناعة المُختلة المتواسطة بالخلايا المضيف host فريسة للعدوى الكثيرة التي تتضمن: داء المبيضات candidiasis، والفُطار الكرواني coccidioidomycosis، وداء خفّيات الأبواغ cryptosporidiosis، وداء الفيروس المُضخّم للخلايا cytomegalovirus، والحلأ البسيط، وداء النوسجات histoplasmosis، والتهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية الجوجوية Pneumocystis carinii، داء المقوسات toxoplasmosis، والسل (بالكائنات الحية المقاومة للعديد من الأدوية). ويُشار إلى معالجة هذه الحالات في مكان آخر في هذا من النص؛ وللمراجعة الشاملة للوقاية المضادة للمكروبات من العدوى الانتهازية عند المصابين بعدوى فيروس العوز المناعي البشري HIV، نحلّ القراء إلى Kovac and Masur 2000 New England Journal of Medicine 342: 1416.

قد تستخدم الأدوية المضادة للفيروس القهقري الإصابات بالتوليف لإنقاص اختطارات اكتساب HIV من الإصابات العارضة لوخز الأدوات الحادة الملوّنة كالإبر needles. وينبغي اتخاذ القرار بتقديم هذه الوقاية التالية للتعرّض، وكذلك التوليف الأمثل من الأدوية المستخدمة، بوساطة الخبراء، ويجب بدء إعطاء الأدوية سريعاً (في خلال بضعة ساعات من الإصابة).

مثبطات المُنتسخة العكسية للنوكليوزيد

NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

الزيدوفودين (Zidovudine (Retrovir

يتضاعف فيروس العوز المناعي البشري بتحويل طاق الرنا المُفرد single-stranded RAN إلى الدنا المزدوج الطاق double stranded DNA الذي يُحضّن في دنا المضيف (التوي) host DNA؛ ويُنجز هذا التحوّل الحاسم، والمُعاكس للانتساخ الخلوي الطبيعي للحموض النووية، وساطة إنزيم المُنتسخة العكسية reverse transcriptase. كان الزيدوفودين، كثنائي

المعالجة.

الستافودين Stavudine (العمر النصفى 1 ساعة). يُلغ عن سمية كبدية والتهاب البنكرياس، وقد يحدث اعتلال عصبي محيطي متعلق بالجرعة.

مثبطات البروتياز Protease Inhibitors

تُكوّن مثبطات البروتياز صنفًا جديدًا من العوامل المضادة لعدوى فيروس HIV. يُنتج فيروس HIV في عملية تضاعفه (تكراره) replication بروتينًا. البروتياز تَفْلَع هذا البروتين إلى أجزاء المكوّنة التي لا تليث أن يُعاد تجميعها في جسيمات الفيروس؛ تُسبب مثبطات البروتياز اضطراباً لهذه العملية الأساسية.

أظهرت مثبطات البروتياز أنها تُنقّص تركيز الرنا الفيروسي viral RNA ("التحميل الفيروسي viral load")، وتزيد تعداد CD4 وتحسّن البقاء survival عندما تستخدم بالتوليف مع عوامل أخرى وبالمقارنة مع الغُفل placebo. تُستَقَلَب بشدّة بنظائر إنزيمات isoenzymes منظومة السيتروكروم P450، وكذلك بالسيتوكروم CYP3A4 المُكتَنَفَة في استقلاب أدوية كثيرة. ويبلغ العمر النصفى لهذه المثبطات حوالي 2 - 4 ساعات. وهذه الأدوية تأثيرات علاجية متشابهة كثيراً وتتضمن:

الأمبرينافير، والإندينافير، واللوبينافير، والنلفينافير،
والريتونافير والساكوينافير

Ampranavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir

الآثار الضائرة Adverse effects. ترتبط أنواع من التأثيرات مع هذه العوامل، وتتضمن الاضطراب المعدي المعوي، والصداع، والدوخة، واضطراب النوم، وزيادة في إنزيمات الكبد، وقلة العدلات neutropenia، والتهاب البنكرياس، والطفح rashes.

التأثرات Interactions. يُوفّر إكتشاف مثبطات البروتياز مع منظومة السيتروكروم P450 نطاقاً من التأثيرات مع مواد كثيرة جداً. فالعوامل التي تُحرّض إنزيمات السيتروكروم P450 (مثل، الريفاميسين، أو عشبة القديس جون St

الديدانونوزين Didanodine (DDI) يملك أمداً أطول بكثير داخل الخلايا من الزيدوفودين، أي فعالية مطوّلة مضادة للفيروس القهقري. ويُمْتَصّ الديدانونوزين سريعاً ولكن على نحو غير كامل من السبيل المعدي المعوي ويُوزّع على نحو واسع في ماء الجسم؛ يُطرح 30 - 65% منه في البول بدون تغيير unchanged حيث يدخل الترشيح الكبيبي والإفراز الأنوبي (العمر النصفى 1 ساعة). قد يسبب الديدانونوزين التهاب البنكرياس بنسبة وقوع 7% مع الجرعة 500 ملي غرام/يوم؛ يمكن تحمّل الجرعة المنقوصة بعد زوال الأعراض. وتتضمن الآثار الضائرة الأخرى اعتلال الأعصاب المحيطية، وفرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia والإسهال، وقد تعطي كل منها سبباً لانقاص الجرعة أو عدم الاستمرار بالدواء. ويتنقص الحموضة المعدية، ممّا يُخلّ بامتصاص عدد من الأدوية المستخدمة كثيراً عند المصابين بالإيدز وتتضمن الدابسون، والكيوتوكونازول ketoconazole، والكينولونات والإندينافير indinavir.

الزالسيتابين Zalcitabine (DDC) (العمر النصفى 1 ساعة) يُعدّ مشابهاً لما سبق. تتضمن الآثار الضائرة اعتلال الأعصاب المحيطية، والتهاب الكبد والبنكرياس الذي يُعدّ سبباً لعدم الاستمرار بالدواء. وقد جرى التبليغ أيضاً عن التقرح الفموي، والأعراض المعدية المعوية وكبت نقي العظم.

اللاميفودين Lamivudine (3TC) مُثَبِّط للنتسخة العكسية revers transcriptase مع عمر نصفى طويل نسبياً داخل الخلايا (14 ساعة؛ وفي البلازما 6 ساعات). يبدو أن اللاميفودين يتوليفه مع الزيدوفودين يُنقص التحميل الفيروسي viral load على نحو فعال ويمكن تحمّله جيداً، رغم إمكانية إحداثه لكبت نقي العظم. ونادراً ما يحدث التهاب البنكرياس. ويستخدم اللاميفودين أيضاً لمعالجة عدوى التهاب الكبد المزمن ولكن يُلغ عن ضراري مقاومة من الفيروس.

الأباكافير Abacavir (العمر النصفى 2 ساعة) قد يُثبط المُنتَسَخَة العكسية الأكثر قوة. وعادةً ما يكون مُتَحَمِّلاً، ولكن قد تتضمن الآثار الضائرة تفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity ولاسيما في خلال الأسابيع الستة الأولى من

النزلة الوافدة Influenza A

الأمانتادين Amantadine

يُعد الأمانتادين فعالاً فقط ضد النزلة الوافدة A؛ ويعمل بالتداخل مع المجين الفيروسي viral genome غير المُغلق وإطلاقه في خلية المضيف host. يمتص جيداً من السبيل المعدي المعوي ويُزال في البول (العمر النصف 3 ساعات). يمكن استخدام الأمانتادين فموياً للوقاية من العدوى بفيروس النزلة الوافدة A ولمعالجتها (ولكن ليس النزلة الوافدة B). ويتضمن الأشخاص الذين يميلون للارتفاع به أكثر، المُضعفين المصابين بالتعوق التنفسي والأشخاص الذين يعيشون في شروط مزدحمة، ولا سيما أثناء وباء النزلة الوافدة

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمن الدوخة، والعصبية، وخفّة الرأس lightheadedness والأرق insomnia. وقد يحدث النعاس drowsiness، والهلوسات والهلديان dilirum والسبات coma عند المصابين باختلال الوظيفة الكلوية. قد تُحرّض الاختلاجات، وينبغي تجنب الأمانتادين عند المرضى المصروعين epileptic. الأمانتادين لِداء باركنسون: أنظر الفصل 14.

الزناميفير (Relenza) Zanamivir

يُبطّ الزناميفير النورامينيداز neuraminidase ممّا يحصر دخول فيروسات النزلة الوافدة A و B إلى الخلايا الهدف وإطلاق نسلها. يُعطى 5 ملي غرام من المسحوق الجاف مرتين يومياً في مساقٍ علاجي من 5 أيام بوساطة مُنشق inhaler خاص. لقد أظهرت التحارب ذات الشاهد أن أمد الأعراض ينقص من حوالي 6 إلى 5 أيام، مع الإنقاص القليل في متوسط زمن التناول للعودة إلى الفعاليات الطبيعية. ويكون إنقاص مدة الأعراض أكثر قليلاً في مجموعات الاختطار المرتفعة high، فيصبح عدد المرضى المحتاجين للمضادات الحيوية أقل.

كان الزناميفير أحد الأدوية الأولى التي تخضع للتقييم التكنولوجي في المعهد الوطني للامتهار السريري National Institute for Clinical Excellence (NICE) في المملكة المتحدة. وتوصي الـ NICE بإدخاره من أجل: المرضى ذوي

John'wort) تُسرّع استقلالهما، وتُنقص تركيزها البلازمي؛ أما مشطات الإنزيم (مثل الكيتوكينازول، والسيमितيد cimetidine) فتزيد تركيزها البلازمي؛ ويمكن للتنافس مع الأدوية الأخرى على إنزيمات السيوكروم أن يؤدي إلى نتائج متباينة. يُعدّ الريتونافير ritonavir نفسه مثبطاً قوياً للسيوكروم CYP2D6 و CYP3A4. ويُستعمل هذا التأثير عند توليف الريتونافير بكمية صغيرة (في محافظ capsules) مع اللوبينافير لتثبيط استقلاله وزيادة نجاعته العلاجية. وينبغي أن يكون هذا الحساب كافياً لتحذير الطبيب، والمريض من بعد ذلك، لاتخاذ الخطة الخاصة عند السعي لإعطاء أي دواء بالمشاركة مع مثبط للبروتياز.

مثبطات المُنسخة العكسية للأوكليوزيد

NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTAS INHIBITORS

الإفايرينز Efavirenz يمتلك تأثيراً طويلاً الأمد ويتطلب الاستعمال مرة واحدة في اليوم فقط (العمر النصف 52 ساعة). يُعدّ الطفح rash شائعاً نسبياً أثناء الأسبوعين الأولين من المعالجة، ولكن عادةً ما يحدث البرء بعد أسبوعين إضافيين؛ وينبغي إيقاف الدواء عندما يُعدّ الطفح وخيماً أو عند وجود إنفاط blistering، وتوسّف desquamation، وإكتناف المخاطية أو الحمى. وتحدث تفاعلات ضائرة عصبية يمكن أن تنقص مع تناول الدواء؛ وقد بُلغ أيضاً عن تأثيرات جانبية معدية معوية، والتهاب الكبد والبنكرياس.

النيفيرابين Nevirapine يستعمل بالتوليف مع دوائين على الأقل من الأدوية الأخرى المضادة للفيروس القهقري، عادةً لعدوى HIV المُترقي أو المُتقدّم، مع أنه يبدو فعالاً أيضاً في الحمل. ينفذ إلى السائل النخاعي جيداً، ويخضع للاستقلاب الكبدي (العمر النصف 28 ساعة). يؤخذ مرة يومياً، يُزداد إلى مرتين يومياً إذا لم يُشاهد الطفح rash. يُعدّ الطفح والتهاب الكبد من التأثيرات الجانبية الأشيع.

تُعدّ الأدوية المضادة لفيروس HIV موضع بحث وتطوير مُكثفين ويتوقع إيجاد عوامل جديدة تنتمي إلى واحد أو أكثر من الأصناف السابقة.

الإيمبينيم (imipenem).

الفوسكارنيت Foscarnet يستعمل بالوريد لالتهاب الشبكية retinitis بسبب الفيروس المضخم للخلايا CMV للمصابين بعدوى الفيروس HIV عندما يكون الغانسيكلوفير ganciclovir مضاد استطباب؛ ويستخدم أيضاً لعلاج عدوى الفيروس الحلقي البسيط المقاومة للاسيكلوفير (انظر الفصل 14). ويسبب آثاراً ضائرة كثيرة جداً تتضمن السمية الكلوية، والغثيان، والقيء، والتفاعلات العصبية وكتلاً للنقي.

السيدوفوفير Cidofovir يعطى تسريباً وريدياً (كل - 2 1 أسبوع عادة) لالتهاب الشبكية بفيروس CMV عند المصابين بالإيدز عندما لا تكون الأدوية الأخرى مناسبة. تُعدّ السمية الكلوية شائعة، لكنها تنقص بالإمهاء hydration بالسوائل الوريدية قبل كل جرعة وبالإعطاء المشترك مع البروبنيسيد probenecid. وقد بُلغ عن أنواع من التأثيرات الجانبية الأخرى، التي تتضمن كبت نقي العظم، الغثيان والقيء، والتهاب القرنية iritis والعينية uveitis.

الفيروس المخلوي التنفسي

Respiratory syncytial virus (RSV)

الريبافيرين Ribavirin (Tribavirin) ribavirin هو أحد النوكليوزيدات التخليقية التي يمكن إعطاؤها بالاستنشاق inhalation من مُنَفَّس ventilator لالتهاب القصبيات bronchiolitis بفيروس RSV عند الرضع infants والأطفال children. وتُعدّ نجاعة هذا الاستعمال موضع خلاف، وعادةً ما يُدخَّر للحالات الأروخ، والحالات المصاحبة لعلل موجودة، مثل كبت المناعة. يُعدّ الامتصاص الجموعي systemic عن طريق الاستنشاق مهملاً. وهو فعال بالفم (العمر النصفى 45 ساعة) لعلاج حمى لاسا Lassa fever وتوليفه مع الإنتروفيرون ألفا-2 ب interferon alfa-2b لعدوى التهاب الكبد C المزمنة (انظر لاحقاً). يُعدّ الريبافيرين الجموعي systemic ماسخاً teratogen هاماً، وقد يسبب تأثيرات جانبية قلبية ودموية ومعدية معوية وعصبية.

الباليفيزوماب Palivizumab يمكن إعطاؤه شهرياً

الاختطار (المصابين بالمرض التنفسي المزمن أو القلبي الوعائي، أو الكبت المناعي أو الداء السكري، أو لمن تجاوز 65 عاماً من عمره)؛ وعندما يوضَّح الترصد الفيروسي في المجتمع أن فيروس النزلة الوافدة يحول في الدم؛ و فقط للمرضى الذين يحضرون في خلال 48 ساعة. من بدء الأعراض الشبيهة بالنزلة الوافدة.

لا تُعدّ التأثيرات غير المرغوبة Unwanted effects شائعة، ولكن قد يُورثُ التشنج القصبي عند الربو asthmatics ويُلاحظ الاضطراب المعدى المعوي والطفح rash موسمياً.

الفيروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus

الغانسيكلوفير Ganciclovir

يُعدّ الغانسيكلوفير مشابهاً للأسيكلوفير في طَرَز فعله، ولكنه أكثر سميةً، بكثير. يعطى بالوريد أو بالفم ويُزال في البول، دون أن يتبدّل معظمه (العمر النصفى 4 ساعات). ويُعدّ الغانسيكلوفير فعالاً ضد أنماط عديدة من الفيروسات، ولكن سميته جعلت استخدامه بالوريد مُحَدَّداً لعدوى الفيروس المضخم للخلايا المهددة للحياة أو البصر عند المرضى المنقوصي المناعة، و(بالفم) للمحافظة على المعالجة الكابتة لالتهاب شبكية retinitis عند المصابين بالإيدز، وللوقاية من مرض الفيروس المضخم للخلايا CMV عند المرضى الذين يتناولون بالأدوية الكابتة للساعة عقب زرع الأعضاء (ولاسيما زرع الكبد). وقد بُلغ عن عزل الفيروس المضخم للخلايا المقاوم للغانسيكلوفير.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمن قلة العدلات neutropenia ونقص الصفيحات التي عادةً "وليس دائماً" ما تكون عكوسة بعد سحب الدواء. وينبغي تجنب مشاركة هذا الدواء مع الأدوية القوية المُخَمِّدة للنقي، ومثال ذلك، الكوتريموكسازول cotrimoxazole، والأمفوتريسين B، والزيدوفودين. أما التفاعلات الأخرى فهي الحمى، والطفح، والأعراض المعدية المعوية، والتخليط confusion والنوبة seizure (وتحدث الأخيرة ولاسيما عندما يعطى بالمشاركة مع

الوخيم، ولكن ليس عند المرضى الذين يشربون الكحول بكثرة بسبب اختطار ضرر الكبد. وتُنتج المعالجة الناجحة عندما لا يكون التركيز المصلي للRNA الفيروسي viral RNA قابلاً للتحري بوساطة تفاعل سلسلة البوليمراز polymerase chain reaction (PCR) يتطلب التهاب الكبد D جرعة إنترفرون أكبر بكثير للحصول على الاستجابة وحتى الآن قد يحدث النكس relapse عندما يسحب الدواء.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions شائعة وتتضمن متلازمة شبيهة بالنزلة الوافدة (قد يسبب الأنترفيرون المنتج طبيعياً، أعراضاً في العدوى الطبيعية للنزلة الواحدة)، والتعب fatigue والاكتئاب، تستجيب لخفض الجرعة. أما التأثيرات الأخرى فهي القهم anorexia (الكافي لتحريض انخفاض الوزن)، والاختلاجات، ونقص ضغط الدم، وفرط ضغط الدم، والاضطرابات في نظم القلب، وخمود نقي العظم. وتنبط الإنترفيرونات استقلاب الثيوفيلين فتزيد تأثيره.

الإنوزين برانوبكس Inosine pranobex

أظهرت التقارير أن هذا الدواء ينبه الاستجابة المناعية للمضيف host تجاه العدوى الفيروسية ويستخدم للهربس البسيط المخاطي الجلدي وللثآليل warts التناسلية (لكن الأسيكولوفير يفوقه). يُعطى بالفم ويُستقلب إلى حمض اليوريك، لذا يستعمل بحذر عند المصابين بفرط يوريك الدم hyperuricaemia أو النقرس gout.

العدوى الفطرية Fungal infections

يُسهم الاستعمال الواسع للمعالجة الكيميائية الكابتة للمناعة وطارئة الإيدز في زيادة وقوع العدوى الانتهازية التي تتراوح بين العدوى الجلدية النافهة إلى المرض الجموعي الذي يتطلب معالجة مطوّلة بعوامل سامة بشدة. وتزايدت عدوى المبيض candida في المستشفيات أكثر من 10 أضعاف على مدى العقد الماضي، وترابطت مع تزايد استخدام الأدوية المضادة للفطور بوضوح.

بالعضل i.m. في الشتاء وبداية الربيع للرضع المختطرين لعدوى فيروس RSV. لوحظت الحمى العابرة والتفاعلات الموضعية في مقر الحقن، ونادراً لاضطرابات المعدية المعوية، وقد تحدث قلة الكريات البيض leucopenia واضطراب وظيفة الكبد.

الأدوية التي تُحوّر الجهاز المناعي للمضيف

Drugs that modulate the host immune system

الإنترفيرونات Interferons

تنبه العدوى الفيروسية إنتاج البروتينات السكرية glycoproteins الدفاعية (الإنترفيرونات) التي تعمل: (1) مباشرة على الخلايا غير المعرضة للعدوى لتحريض الإنزيمات التي تُدرّك الرنا الفيروسي viral RNA؛ (2) على نحو غير مباشر بتنبيه الجهاز المناعي. وتُحوّر الإنترفيرونات أيضاً الآليات المنظمة للخلية وتُنبط النمو الورمي neoplastic. وتُصنّف بصورة ألفا alfa، أو بيتا beta أو غاما gamma وفقاً لخصائصها المستضدية antigenic والفيزيائية. إن الإنترفيرونات ألفا (مصنّعة فرعياً إلى 2a، -2b، -N1) فعالة ضد حالات تتضمن ايضاض الخلايا المشعّرة hairy cell leukaemia، والايضاض النقوي myelogenous leukaemia المزمن، وسرطانة carcinoma الخلايا الكلوية الراجعة recurrent أو النقيلية metastatic، وساركوما كابوزي Kaposi's sarcoma عند المصابين بالإيدز (قد يكون هذا التأثير جزئياً بسبب فعاليته ضد فيروس HIV) وللأورام اللحمية condylomata المؤتفة acuminate (الثآليل التناسلية genital warts).

يُحسن الإنترفيرون ألفا 2-أ interferon alfa-2a و 2b من مظاهر التهاب الكبد الفيروسي أيضاً، ولكن تختلف الاستجابات وفقاً للعامل المعدي (أنظر الفصل 26). وفي حين قد يستجيب المصابون بالتهاب الكبد B و C إلى الإنترفيرون ألفا، فإن لدى المصابين بالتهاب الكبد C معدلات أعلى higher في النكس relaps وقد يحتاجون معالجة مطوّلة. يستخدم الإنترفيرون ألفا 2b- بالتوليف مع الريبافيرين ribavirin لعدوى التهاب الكبد C المزمن المتوسط إلى

الفطريات السطحية Superficial mycoses

عداوى الفطر الجلدي

DERMATOPHYTE INFECTIONS

(السَّعَفَة، ringworm، tinea)

لا تزال العلاجات القديمة العهد مثل مرهم حمض البترونيك المركب (مرهم وثفيلد Whitfield's ointment) مقبولة للعدوى الخفيفة ولكن مركبات الإيميدازول الموضعية (كلوتريمازول clotrimazole، والإكونازول econazole، والميكونازول meconazole، والسولكونازول sulconazole) فعالة أيضاً ضد المبيضة candida، وتعدّ مفضّلة الآن. إن التيوكونازول tioconazole فعال موضعياً لعداوى الظفر nail. ويستخدم الإتراكونازول itraconazole أو التيرينامين terbinafine فموياً عند إصابة مناطق متعدّدة ولاسيما إذا تضمّنت الفروة scalp والأظفار nails، وعندما تفشّل المعالجة الموضعية يمكن استعمال الإيتراكونازول فموياً أو التيرينافين. ولقد بطل استخدام الغريزوفولفين griseofulvin لهذه الاستعمالات إلى حدّ كبير.

عداوى المبيضة CANDIDA INFECTIONS

عادة ما تُعالج العدوى الجلدية موضعياً بالأمفوتريسين amphotericin، أو الكلوتريمازول، أو الإكونازول، أو الميكونازول أو النيسيتين. وتعدّ النظافة الموضعية هامة أيضاً. وينبغي التبصر في مرضٍ مُستبطنٍ عندما يفشّل المريض في الاستجابة لهذه التدابير، ومثال ذلك، الداء السكري، واستخدام المضاد الحيوي الواسع الطيف أو الأدوية الكابتة للمناعة.

يستجيب داء المبيضات candidiasis في مخاطية السبيل الهضمي إلى الأمفوتريسين، أو الفلوكونازول fluconazole، أو الكيتوكونازول، أو الميكونازول أو النيسيتين على شكل أقراص للمص lozenges (تُصنّ عند عدوى الفم)، أو هلامه gel (تُحتَجَز في الفم قبل بلعها)، أو مستعلق suspension أو أقراص tables.

ويعالج داء المبيضات المهبلية بالكلوتريمازول، أو

الإكونازول، أو الأيزوكانازول isoconazole، أو الكيتوكونازول، أو الميكونازول، أو النيسيتين على شكل فَرَايج pessaries أو الأقراص المهبلية أو الكريمات التي تُعزّز مرة أو اثنتين في اليوم مع الكريم أو المرهم على الجلد المحيط. قد يكون سبب الفشل وجود عدوى معوية متزامنة مسببة عودة العدوى reinfection وقد تعطي أقراص النيسيتين بالفم كل 8 ساعات مع المعالجة الموضعية. وقد تستخدم المعالجة بالفلوكونازول فموياً على نحو بديل، ويتاح هذا الآن بدون وصفة (دواء "بدون وصفة") في المملكة المتحدة. ويمكن أن يُستخدم القرين الجنسي الذكر مرهماً مُشابهاً مضاداً للفطور لنفعته ولنفعتها (عودة العدوى reinfection).

عادةً ما يُعطى الفلوكونازول فموياً أو بالوريد للمرضى المنقوصي المناعة جداً (أثناء فترات قلة الحبيبات granulo-cytopenia الشديدة على سبيل المثال) وللمرضى المعتّلين على نحو وحييم في وحدات العناية المركزة لإنقاص وقوع داء المبيضات المجموعي.

الفطريات المجموعية Systemic mycoses

يلخص (الجدول 2.14) خيارات المعالجة الرئيسية:

داء المتكيسات الرئوية Penumocystosis الذي ينجم عن المتكيسة الرئوية الجوزية Pneumocystis carinii (المُصنّفة الآن كفطريات) هو سبب هام لالتهاب الرئة القاتل على نحو كبير عند منقوصي المناعة. ويُعالج بالكو تريموكسازول co-trimoxazole بجرعة مرتفعة (120 ملي غرام/كيلو غرام يومياً في 2 - 4 جرعات مقسّمة على مدى 14 يوماً بالفم أو تسريباً وريدياً). وقد تتفع حالات عدم التحمّل أو المقاومة، من البنتاميدين pentamidine، والحالات الخفيفة إلى المتوسطة، من الأنوفاكون atovaquone أو التريميتريكسيت trimetrexate (الذي يعطى مع فولينات الكالسيوم calcium folinate). ويستعمل الكو تريموكسازول بالفم أو البنتاميدين pentamidine إنشاقاً متقطعاً للوقاية عند مرضى الإيدز.

تصنيف العوامل المضادة للفطريات

- الأدوية التي تمزق الغشاء الخلوي الفطري.
- البوليينات polyenes: مثل، الأمفوتريسين amphotericin
- الأزولات azoles: الإيميدازولات imidazoles، مثلاً، الكيتوكونازول.
- التريازولات triazoles، مثل الفلوكونازول fluconazole.
- الأكيلامين allylamine: التيربينافين terbinafine.
- الدواء المثبط للانقسام الخيطي mitosis: الغريزوفولفين.
- الدواء المثبط لتخليق الدنا DNA: الفلوسيتوزين.

الأدوية التي تمزق الغشاء الخلوي الفطري

Drugs that disrupt the fungal cell membrane

المضادات الحيوية البوليينية

POLYENE ANTIBIOTICS

تعمل هذه الأدوية بارتباطها على نحو مُحكَم بالستيرولات sterols الموجودة في الأغشية الخلوية. ويسمح التشوه الناتج في الغشاء بتسرُّب الأيونات داخل الخلوية والإنزيمات، مما يسبب موت الخلية. ترتبط هذه البوليينات polyenes بالإرغوستيرول ergosterol، وهو الستيرول الأهم في الجدران الخلوية الفطرية (وليس الثديية mammalian).

الأمفوتريسين (amphotericin B)

قلماً يُمتَصَّ الأمفوتريسين من المعى gut ويجب إعطاؤه بالتسريب الوريدي للعدوى المجموعية؛ يبقى حوالي 10% في الدم ولا يُعرَف مصير النسبة الأخرى الباقية ولكن يرجح أن ترتبط مع النسيج. يبلغ العمر النصفى 15 يوماً، أي يستلم الدواء بعد إيقاف المعالجة في الجسم لأسابيع عديدة.

يُعَدَّ الأمفوتريسين الآن دواء الاختيار لمعظم العدوى الفطرية المجموعية (انظر الجدول 2.14). وينبغي إنجاز تشخيص العدوى المجموعية على نحو مُحكَم قدر الإمكان لأن السمية من الأمفوتريسين التقليدي هامة وإن المستحضرات المرتبطة بالشحم lipid-associated formulations باهظة الثمن جداً؛ وقد يكون اختراع النسيج والزرع ضرورياً. إن طرق التشخيص الجزيئي الجديدة المستندة إلى تفاعل سلسلة

الجدول 2.14: أدوية الاختيار لبعض العدوى الفطرية.

العدوى	الدواء ذو الاختيار الأول	البديل
داء الرشاشات Aspergillosis	الأمفوتريسين	الإتراكونازول
الفطار البرعمي Blastomycosis ¹	الأمفوتريسين أو	الكيتوكونازول ²
داء المبيضات Cadidiasis	الفلوكونازول أو	الإتراكونازول
المخاطي mucosal	الأمفوتريسين أو	الكيتوكونازول
المجموعي systemic	الأمفوتريسين أو	الفلوكونازول
الفطار الكرواني ¹ Coccidioidomycosis	الأمفوتريسين أو	الكيتوكونازول ²
داء المستخفيات Cryptococcosis	الأمفوتريسين + الفلوسيتوزين	الفلوكونازول أو الإتراكونازول
الحمود المزمن chronic suppression	الفلوكونازول أو الإتراكونازول (أسبوعياً)	الكيتوكونازول ²
داء الترسحات Histoplasmosis	الأمفوتريسين	الإتراكونازول
الكبت المزمن ³ chronic suppression	الأمفوتريسين	الإتراكونازول
الفطار العفسي Mucormycosis	الأمفوتريسين	لا يوجد بديل قابل للاعتماد
الفطار نظير الكرواني Paracoccidioidomycosis	الأمفوتريسين	الإتراكونازول أو الكيتوكونازول ²
داء السككية الكاذب pseudallescheriasis	الكيتوكونازول أو الإتراكونازول	
داء الشعيرات المبرومة Sporotrichosis	الأمفوتريسين	يوديد البوتاسيوم potassium iodide
الجلدي cutaneous	الأمفوتريسين	الإتراكونازول أو الفلوكونازول

1. ينبغي أن يتناول المصابون بالاعتلالات الوحيدة مثل التهاب السحايا، أو الإيدز AIDS أو بعض الحالات الأخرى من كبت المناعة الأمفوتريسين.
2. تستمر المعالجة مدة 6 - 12 شهراً.
3. للمصابين بالإيدز AIDS.

اقتبس هذا الجدول من رسالة طبية عن الأدوية والمداواة Medical letter on Drugs and Therapeutics (2001, USA). ونحن نمنون لرئيس هيئة التحرير للنساج بنشر المادة (MIB وPNBM).

التدريجي للجرعة من التأثيرات السامة ولكن يجب قبول هذه التأثيرات في العدوى المهددة للحياة عندما يستعمل الأمفوتريسين التقليدي. يُعدّ الخلل الكلوي ثابتاً، ومع إنقاصه بالإماعة hydration الكافية فلا توجد حاجة لإيقاف الأمفوتريسين إلى أن يرتفع كرياتينين المصل إلى 180 - 200 ميكرومول/لتر؛ ثم يمكن استئناف الجرعة نفسها بعد 3 - 5 أيام. وتعدّ السمية الكلوية للأمفوتريسين عكوسة في مراحلها الباكّة على الأقل. قد يؤدي نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia (بسبب الحماض التبيسي الكلوي القاصي) إلى ضرورة المعالجة بالإعاضة replacement therapy. وتتضمن الآثار الضائرة الأخرى: القهم anorexia، والغثيان، والقيء، والوعكة malaise، والآلام البطنية والعضلية والمفصليّة، ونقصان الوزن، وفقر الدم، ونقص مغنيزيوم الدم، والحمى. وقد يُخفّف الأسبرين، ومضاد الهيستامين (على المُستقبَل H₁) أو مضاد القيء antiemetic، هذه الأعراض. وتفرّج التفاعلات الحُمويّة الوخيمة بالهيدروكورتيزون 50 - 25 ملي غرام قبل كل تسريب. قلّما تتصاحب المستحضرات المُصاغّة بالشحم lipid-formulated preparations مع التفاعلات الضائرة، ولكن يُبلغ عن التَفَضّات chills، والغثيان، والقيء، والسمية الكلوية، واضطراب الكهارل والسمية الكبدية الموسمية.

النيستاتين Nystatin

(سُمّي بهذا الاسم من قبل مخبر صحة ولاية نيويورك New York State Health Laboratory). بعد النيستاتين ساماً جداً بالاستخدام المجموعي. ولا يُمتص من القناة الهضمية ويستخدم للوقاية أو لمعالجة داء المبيضات candidiasis السطحي في الفم، والمريء أو السبيل المعوي (كمستعلق، أو كأقراص أو كمصائص pastilles)، ولداء المبيضات المهبلية (فرازج pessaries) والعدوى الجلدية (كريم، أو مرهم، أو مسحوق).

الأزولات AZOLES

وصفت مضادات الجراثيم، ومضادات الأولي، ومضادات

البوليميراز في تحريّ الدنا الرشاشية aspergillus DNA قد يَقلّب في الحال التدبير العلاجي للعدوى الغازية. ويدوم المقرر العلاجي التقليدي لمعالجة عدوى الفطر الخيطي 6 - 12 filamentous أسبوعاً يتخلّلها إعطاء 2 غرام على الأقل من الأمفوتريسين (1 ملي غرام/كيلو غرام/يوم عادةً)، ولكن، تستخدّم جرعات إجمالية يومية أخفض (أي، 0.6 ملي غرام/كيلو غرام) لعداوى المبيضة Candia وتناسب مع معدلات أخفض في تفاعلات الدواء الضائرة.

تُقدّم مستحضرات الأمفوتريسين المترابط مع الشحم سبّقاً في إنقاص اختطار السمية مع الاحتفاظ بالنجاعة العلاجية. يُشكّل الشحم ذو الخواص المسترطبة hydrophilic والكارهة للماء hydrophobic في الوسط المائي حويصلات vesicles (جسيمات شحمية liposomes) شاملة بطبقة شحمية مضاعفة خارجية محيطيّة بمركز مائي؛ يحتضن مستحضر AmBisome الأمفوتريسين لطبقة شحمية مضاعفة (قطرها 55 - 75 نانومتر) يتحرّر منها الدواء. ويصاغ الأمفوتريسين أيضاً كمعقدات أخرى مصحوبة بالشحم lipid-associated complexes، ومثال ذلك، Abelcet ("معقد شحمي للأمفوتريسين B")، وAmphocil ("مُبعثر غرواني للأمفوتريسين B").

وتنمو الخبرة بهذه المستحضرات باستمرار؛ يُعدّ الـ AmBisome المستحضر الأكثر رسوخية، وهو أقل سمية بدرجة هامة لكنه أغلى بكثير جداً من الأمفوتريسين التقليدي. وقد يكون أكثر فعالية لبعض الاستعمالات، ربما بسبب الجرعات المرتفعة التي يمكن إعطاؤها سريعاً جداً وعلى نحو مأمون (ومثال ذلك، 3 ملي غرام/كيلو غرام/يوم). ويُعدّ الخيار الأول للمرضى ذوي الوظيفة الكلوية المختلة، ولكن غالباً ما تبدأ المعالجة بالمستحضر التقليدي عند السليمين من الناحية الكلوية. ويمكن نقل المعالجة إلى AmBisome عندما تتدهور وظيفة كلية المريض ويحتاج إلى تجارب سريرية إضافية لتحقيق معرفة أفضل الطرق السريرية وفعالية وتكلفة في استعمال هذه الأدوية.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يحدّد التصعيد

التستوستيرون تندي الرجل gynaecomastia ونقصان الشبق libido عند الرجال. ويُعدّ خلل وظيفة الكبد هاماً بصورة خاصة، ويتراوح من زيادة عابرة في ناقلات الأمين transaminases الكبدية وكذلك الفسفاتاز القلوية alkaline phosphatase إلى الإصابة الوخيمة والموت.

التآثرات Interactions. إن الأدوية التي تخفض الحموضة المعدية، ومثال ذلك، مضادات الحموضة antacids، وضواد المستقبلية الهستامينية H₂ تُخلّ بامتصاص الكيتوكونازول من السبيل المعدي المعوي. ويرتبط الكيتوكونازول مثل جميع الایمیدازولات بقوة مع العديد من نظائر الإنزيم isoenzymes السيوكرومية P450 وهكذا يُثبط استقلاب (ويزيد تأثيرات) مضادات التخثر القموية، والفيتونين والسيكلوسبورين، ويزيد اختطار اضطرابات نظم القلب بالترفينادين terfenadine. يحدث تفاعل مشابه لثنائي السلفيرام disulfiram مع الكحول. يجرّض الريفامبيسين إنزيم CYP3A، فينقص التركيز البلازمي للكيتوكونازول بوضوح عند استخدامه بالمشاركة معه.

الميكونازول يُعدّ دواءً بديلاً. إن الكلوتريمازول هو عامل فعال موضعياً للفطر الجلدي dermatophyte، والخميرة yeast والعداوى الفطرية الأخرى (المذح intertrigo، قدم الرياضي athlete's foot، السعفة ringworm، النخالة المرقشة pityriasis versicolor، الطفح الفطري الأزغب fungal nappy rash). ويعد الإكونازول econazole والسولكونازول sulconazole مُشاهين. ويستخدم التموكونازول tioconazole للعداوى الفطرية الظفرية والإيزوكونازول isoconazole والفيتيكونازول fenticonazole لداء المبيضات المهبلية.

الفلوكونازول Fluconazole

يحتص الفلوكونازول من السبيل المعدي المعوي ويُطرح على نحو كبير دون تبديل على نحو كبير بالكلية (العمر النصف 30 ساعة). ويُعدّ فعالاً بالفم لداء المبيضات candidiasis الفموي البلعومي والمريئي، وبالوريد لداء المبيضات المجموعي وداء المستخفيات cryptococcosis (وتتضمن التهاب السحايا بالمستخفيات cryptococcal meningitis؛ ينفذ جيداً إلى السائل النخاعي CSF). يستعمل

الديدان من هذه المجموعة في الأقسام المناسبة من هذا الكتاب. تتضمن الآزولات المضادة للفطريات ما يلي:

- **الإيميدازولات imidazoles** (الكيتوكونازول، الميكونازول، الفنتيكونازول fenticonazole، الكلوتريمازول clotrimazole، الإيزوكونازول isoconazole، التيوكونازول ticoconazole) تتداخل مع الإنزيمات التأكسدية الفطرية لتسبب تراكمًا مميّاً من بيروكسيد الهيدروجين؛ تُنقص أيضاً تشكيل الإرغوسيتروول، وهو المكوّن الهام للجدار الخلوي الفطري ولذا يصبح نفوذاً للمكونات داخل الخلوية. ويؤدي نقص الانتقائية في هذه الأفعال إلى آثار ضائرة هامة.
- **التريازولات triazoles** (الفلوكونازول، الإتراكونازول) تضرّ بالغشاء الخلوي الفطري بتثبيط الإنزيمات النازعة للميثيل demethylase؛ وتملك انتقائية أكبر ضد الفطريات، ونفاذية أفضل للجهاز العصبي المركزي CNS، وهي مقاومة للتدرّك وأقل تسبباً للاضطراب الصّماوي endocrine من الإيميدازولات imidazoles.

الكيتوكونازول Ketoconazole

يُمتصّ الكيتوكونازول جيداً من المعى (ويكون الامتصاص ضعيفاً في أماكن وجود نقص الحموضة المعدية، راجع أدناه)؛ يُوزّع على نحو واسع في النسيج ولكن تراكيزه في السائل النخاعي CSF والبول منخفضة؛ يُنهى فعله بالاستقلاب بالسيوكروم P450 3A (CYP3A) (العمر النصف 8 ساعات). يُعدّ الكيتوكونازول فعالاً بالفم للفطريات الجهازية (انظر الجدول 2.14) ولكنّ الفلوكونازول والإتراكونازول يتفوقان عليه في كثير من دواعي الاستعمال على خلفيات حرائكهما الدوائية المُحسّنة، وشاكلة profile التأثير غير المرغوب والنجاعة. لقد غزّي خلل تخليق الستيرويد المُحدّث بوساطة الكيتوكونازول لاستعمالات أخرى، فمثلاً تثبيط تخليق التستوستيرون يُقلّل الألم العظمي عند المصابين بسرطان البروستات المتقدم المعتمد على الأندروجين.

التفاعلات الصّائرة Adverse reactions تتضمن الغنيان،

والدّوام giddiness، والصداع، والحكة pruritus ورُهاب الضوء photophobia. وقد يُسبّب الإخلال بتخليق

القصبي الرئوي الأرجي.

الآثار الضائرة Adverse effects لا تُعدّ شائعة، ولكنها تتضمن التهاباً كبدياً عابراً ونقص بوتاسيوم الدم. وقد يؤدي الاستعمال المطوّل إلى فشل قلبي، ولاسيما عند المصابين بالمرض القلبي الموجود سابقاً. وإن إعطاءه بالمشاركة مع محصر قناة الكالسيوم يُضاف إلى الاختطار.

التأثرات Interactions. إن التحريض الإنزيمي للسيتوكروم CYP3A، كالريفاميسين، يُنقص التركيز البلازمي للإتراكونازول. إضافة إلى أن ألفتة للعديد من نظائر إنزيم السيوكروم P450، والسيوكروم CYP3A4 بوضوح تجعله منبهاً لكسدة العديد من الأدوية، التي تتضمن الفينيتوين، والوارفارين، والسيكلوسبورين، والتوكروليموس (tocrolimus)، والميدازولام، والتريازولام، والسيزابريد (cisapride) والتيرفينادين (terfenadine) (انظر سابقاً)، ويزيد من كثافتها و/أو أمد تأثيرها.

يبدو أن الفوريكونازول voriconazole والبوساكونازول posaconazole أكثر فعالية من الإتراكونازول ضد الرشاشية *Aspergillus*.

الآليلامين ALLYLAMINE

التيربينافين Terbinafine

يتداخل التيربينافين مع التخليق البيولوجي للارغستيرول، ثمّ مع تشكيل الغشاء الخلوي الفطري. يُمتصّ من السبيل المعدي المعوي ويخضع لاستقلاب شديد في الكبد (العمر النصف 14 ساعة). ويستخدم التيربينافين موضعياً للعدوى الفطرية الجلدية وفموياً لعدوى الشعر والأظفار إذ إنّ وخامة المقر (مثل الشعر) أو مدى العدوى تجعلان الاستعمال الموضعي غير ملائم (انظر الفصل 16). وقد تحتاج المعالجة (250 ملي غرام/يوم) إلى الاستمرار لبضعة أسابيع. وقد يسبب الغثيان، والإسهال، وعسر الهضم dyspepsia، وألم البطن، والصداع والتفاعلات الجلدية.

وقائياً في بعض الحالات المؤهبة لعدوى المبيضة *candida* المجموعية التي تتضمن فترات قلة المعتدلات الشديدة بعد زرع نقي العظم، وعند المرضى في وحدات العناية المركزة الذين لديهم أنابيب داخل الوريد في مواضعها ويتناولون معالجة بالمضادات الحيوية بعد خضوعهم للجراحة المعوية. وقد تسبب عدم الارتياح المعدي المعوي، والصداع، وزيادة إنزيمات الكبد والطفح الأرجي، ولكنها مُحتملة جداً عموماً. تُثبت دراسات الحيوان سمية للجنين embryotoxicity ويجب أن لا يعطى الفلوكونازول fluconazole للنساء الحوامل. تزيد الجرعات المرتفعة من تأثيرات الفينيتوين، والسيكلوسبورين، والزيدوفودين والوارفارين warfarin.

الإتراكونازول Itraconazole

يتاح الإتراكونازول للإعطاء الفموي والوريدي. إن الامتصاص من الأمعاء هو حوالي 55% وهو متغيّر. ويتحسنّ بابتلاعه مع الطعام، ولكنه ينقص مع الوجبات الدهنية والمعالجات التي تنقص الحموضة المعدية، وغالباً ما يُنقص الامتصاص أيضاً عند المصابين بالإيدز؛ ينبغي مقايضة التراكيز المصلية أثناء الاستعمال المطوّل للحالات الحرجة للتأكد من كفاية المعالجة. يرتبط مع البروتين بقوة ولا يوجد ضمن السائل النخاعي CSF فعلياً. يتأكسد الإتراكونازول على نحو كامل تقريباً بالكبد (يُعدّ ركيزةً للسيتوكوم CYP3A)، ويُطرح في الصفراء؛ ويدخل قليل من الدواء إلى البول بدون تبدّل unchanged (العمر النصف 25 ساعة، تزداد إلى 40 ساعة بالمعالجة المستمرة). يستخدم الإتراكونازول لأنواع الفطريات السطحية، وكعامل وقائي لداء الرشاشيات aspergillosis وداء المبيضات عند منقوصي المناعة، وبالوريد لمعالجة داء النوسجات histoplasmosis. وهو مُرخّص في المملكة المتحدة كعامل من الخط الثاني للعدوى المبيضة *Candida*، والرشاشية *Aspergillus* والمستخفية *Cryptococcus*، وقد يكون ملائماً كمعالجة "متابعة" بعد السيطرة على داء الرشاشيات المجموعي. بمستحضر الأمفوتريسين. ويبدو أنه معالجة إضافية فعالة لداء الرشاشيات

الأدوية الأخرى المضادة للفطريات

Other antifungal drugs

الغريزوفولفين Griseofulvin

يجمع الغريزوفولفين نمو الفطر بتثبيطه الانقسام الفتيلي mitosis. وتعتمد الفعالية العلاجية للغريزوفولفين على قدرته على الارتباط بالكيراتين أثناء تشكّله في خلايا سريري الظفر nail bed، والجريبات الشعرية والجلد، لأن الفطريات الجلدية تُعدي النسيج الكيراتيني نوعياً. لا يقتل الغريزوفولفين الفطريات الموجودة سابقاً، بل يمنع عدوى الكيراتين الجديد ولذا فإنه يحكم على أمد المعالجة بالزمن المستغرق في تساقط الكيراتين المتعدي، فينبغي معالجة عدوى الشعر والجلد لمدة 6 - 4 أسابيع وسطياً في حين تحتاج أظفار القدمين إلى عام أو أكثر. ويجب استمرار المعالجة لبضعة أسابيع بعد اختفاء كل من البيّنيتين البصرية والهجيرية. يُحسّن الدهن في وجبة الطعام من امتصاص الغريزوفولفين، ويُستقلب الدواء في الكبد ويُحرّض الإنزيمات الكبدية (العمر النصف 15 ساعة).

يُعد الغريزوفولفين فعالاً ضد جميع عدوى السعفة ringworm (فطر جلدي) السطحية، لكنه غير فعال ضد النخالية المرقشة، وداء المبيضات السطحي وجميع الفطريات المجموعية.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمن

انسعاجاً معدياً معوياً، والطفح rashes، والحساسية الضوئية، والصداع، والاضطرابات المتنوعة في الجهاز العصبي المركزي.

الفلوسيتوزين Flucytosine

يُستقلب الفلوسيتوزين (5- فلوروسيتوزين) في الخلية الفطرية إلى 5- فلوروراسيل 5-fluorouracil الذي يثبط تخليق الحمض النووي. ويمتص جيداً من المعى، ويُنفذ على نحو فعال إلى النسيج ويُطرح جميعه تقريباً بدون تبدل في البول (العمر النصف 4 ساعات). وينبغي إنقاص الجرعة للمصابين باختلال الوظيفة الكلوية، وينبغي رصد التركيز البلازمي كذلك. يمكن تحمّله على نحو جيد عندما تكون الوظيفة

الكلوية طبيعية. سرعان ما تقاوم المبيضة البيضاء candida albicans الفلوسيتوزين مما يُلزم عدم استخدامه منفرداً؛ يمكن توليفه مع الأمفوتريسين (انظر الجدول 2.14) ولكن ذلك يزيد اختطار الآثار الضائرة (قلة الكريات البيض leucopenia، قلة الصفيحات الدموية، التهاب المعوي القولوني enterocolitis) ويُذخّر للعدوى الخطيرة حين يكون التوازن بين الاختطار والمنفعة مُحبباً لهذا (مثل التهاب السحايا بالمستخفية المورمة Cryptococcus neoformans).

عدوى الأولي Protozoal infections

الملاريا Malaria

تحدث أكثر من 90 مليون حالة ملاريا كل عام؛ تُعدّ أكثر الأمراض الطفيلية السارية أهمية من حيث وقعها وأثرها الاجتماعي الاقتصادي.

أدخل الكينين quinine على شكل لحاء الكينا cinchona back إلى أوروبا من جنوب أمريكا في عام 1633. وقد استخدم لجميع الحمّيات fevers، ومن بينها الملاريا، التي كان حدوثها مترابطاً مع الهواء السيئ ("سوء الهواء mal aria"). وقد تأجل التقدم الإضافي في المعالجة الكيميائية للملاريا حتى عام 1880، حتى استعرّف لافيران Laveran طفيليات الملاريا في الدم أخيراً.

دورة حياة طفيلي الملاريا ومقرات فعل الدواء

LIFE CYCLE OF THE MALARIA PARASITE AND SITES OF DRUG ACTION

تبلغ فترة حضانة incubation الملاريا 10 - 35 يوماً. ويجب معرفة الملامح الأساسية لدورة حياة طفيلي الملاريا (الشكل 1.14) لأجل فهم المعالجة به. تتطلب أنثى البعوض الأنوفيله anopheles وجبة من الدم لإنتاج البيضة، وأثناء عملية التغذية تُحقن سائلاً لعابياً يحتوي الحيوانات البوغية

¹ Charles Louis Alphonse Laveran (1845 - 1922)، أستاذ الطب العسكري، باريس (فرنسا)، والذي حاز جائزة نوبل عام 1907.

sporozoites في البشر. ولا يمكن منع العدوى طفيلي الملاريا لعدم وجود الأدوية الفعالة ضد الحيوانات البوغية *sporozoites*.

الدورة الكبدية Hepatic cycle (المقر 1 في الشكل 1.14)

تدخل الحيوانات البوغية *sporozoites* الدورة الكبدية حيث تتطور إلى المتقسّات *schizonts* التي تشكّل أعداداً ضخمة من الأقسام *merozoites* التي عادةً ما تنطلق إلى الدوران بعد 5-16 يوماً ولكن بعد شهور أو سنوات، تختلف المتصورة المنجلية *plasmodium falciparum* في أحيان كثيرة بكونها لا تملك دورة كبدية دائمة (مستمرة).

يعمل البريماكين *primaquine*، والبروغوانيل *proguanil* والتتراسيكلينات (مبيدات المتقسّات *schizontocides* النسيجية) على هذا المقر وتُستعمل من أجل:

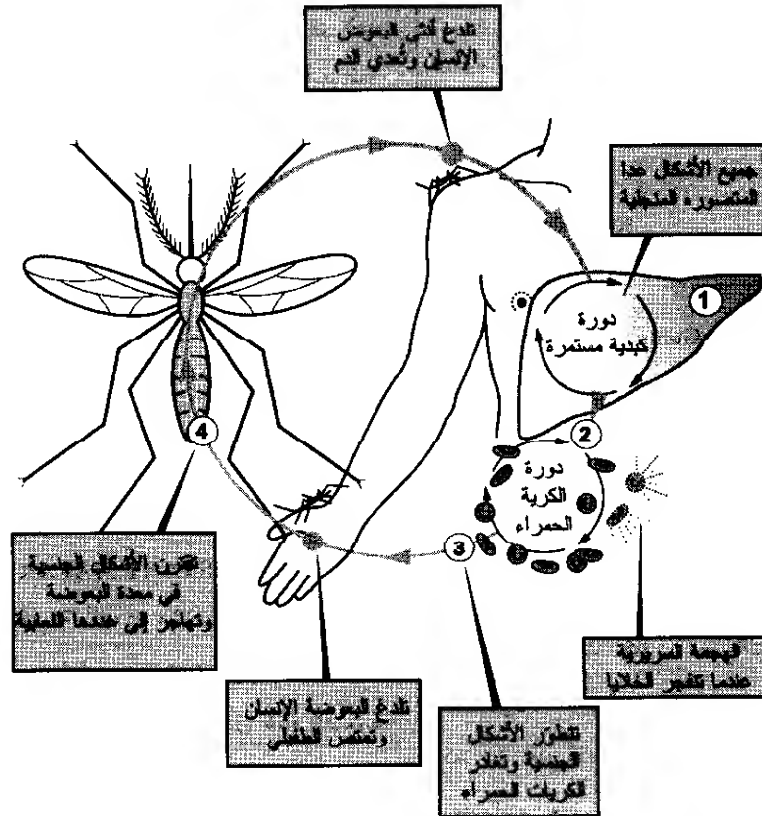
- العلاج الجذري *Radical cure*، أي الهجوم على الأشكال الكبدية المستمرة (الحاجعات *hypnozoites*، أي النائمة) عند تصفية الطفيلي من الدم؛ يُنجز هذا على نحو أكثر فعالية

بالبريماكين؛ والبروغوانيل فقط هو ضعيف التأثير.

- منع الدورة الكبدية البدئية. ويدعى هذا أيضاً بالأتقاء السببي *causal prophylaxis*. يصنف البريماكين منذ فترة طويلة بأنه سام جداً بالاستخدام المطوّل ولكن توحى البيّة الآن بإمكانية استخدامه على نحو مأمون، وهو ليس غالياً؛ يُعدّ البروغوانيل ضعيف الفعالية. ويمكن استعمال الدوكسيسيكليين *doxycycline* لفترة قصيرة.

الدورة في الكرية الحمراء Erythrocyte cycle (المقر 2 في الشكل 1.14)

تدخل الأقسام *merozoites* إلى الكريات الحمراء حيث تتطوّر إلى متقسّات *schizonts* مما يُشكّل أقاسيم أكثر تُطلق مع هبة *burst* الخلايا مقدّمة زيادة في ملامح الهجمة السريرية. تُعاود الأقسام دخول الكريات الحمراء وتُعاد الدورة. إن الكلوروكين، والكينين، والميفلوكوين *mefloquine*، والهالوفانترين *halofantrine*، والبروغوانيل *proguanil*، والبريميثامين *pyrimethamine*، والتتراسيكلينات (مبيدات



الشكل 1.14: دورة حياة طفيلي الملاريا. يُشار إلى الأرقام في النص

الجدول 3.14: الأدوية المضادة للملاريا وموضع تأثيرها			
الدواء	الفعالية السولوجية		المبيدة للمقسّمات النسيجية
	المبيدة للمقسّمات الدموية	المبيدة للمقسّمات النسيجية	
• 4-أمينوكينولون كلوروكين • أفيال الأريلامين <i>Arylaminalcohols</i>	++	0	
الكينين	++	0	
ميفلوكوين mefloquine	++	0	
• ميثانول الفينانثرين <i>phenanthrene methanol</i>	++	0	
• مضادات المستقلبات هالوفانترين halofantrine	++	0	
بروغوانيل	+	+	
بيريميثامين	+	0	
سلفادوكسين sulfadoxine	+	0	
دايسون	+	0	
• المضادات الحيوية تتراسيكلين	+	+	
دوكسيسكلين	+	+	
مينوسكلين	+	+	
• 8-أمينوكينولون بريماكين	0	+	
• تيرين ونصف التيرين <i>sesquiterpenes</i>			
أرتيسونات artisunate	+	0	
أرتيميثر artemether	+	0	

(بابوا غينيا الجديدة Papua New Guinea، وجزر السولومون Solomon Islands، وفانويوتو Vanuatu) وبعض أجزاء جنوب شرق آسيا. وقد بُلِّغَ أيضاً عن المتصورة النشيطة *plasmodium vivax* المقاومة - للكلوروكين. ويُصَحَّحُ أي طبيب لا يُعَدُّ متألِّفاً مع نموذج المقاومة في المكان الذي يأتي منه المريض أو العازمين على الذهاب إليه، بمراجعة الوضع الحالي جيداً. ولما كانت معدلات الانتشار والمقاومة متباينة جداً، فإن النصيحة عن المعالجة والوقاية تُعطى في هذا القسم كمرشد عام فقط ونوجّه القراء إلى المصادر المتخصصة ذات المعلومات المعاصرة دائماً.

المتقسّمات الدموية (*blood schizontocides*) كلها تقتل هذه الأشكال الجنسية. ويمكن استعمال الأدوية التي تعمل على هذه المرحلة من دورة الطفيلي من أجل:

- معالجة هجمات الملاريا الحادة.
- للوقاية من هجمات التحطّم الباكر لأشكال الكريات الحمراء.

وهذا ما يدعى بالوقاية الكابتة *suppressive prophylaxis* حيث لا تعالج الدورة الكبدية (كما سبق)

الأشكال الجنسية Sexual forms (المقر 3 في الشكل 1.14)

تتفرّق بعض الأقسام إلى عرسيّات *gametocytes* ذكورية وأنثوية في الكريات الحمراء، ويمكن أن تتطوّر أكثر فقط عندما تبتلعها البعوضة حيث تشكّل الحيوانات البوغية *merozoites* (المقر 4 في الشكل 1.14) وتُكَمِّلُ دورة الانتقال. تعمل المركبات: الكينين، والميفلوكوين mefloquine، والكلوروكين، والأرتيسونات artesunate، والأرتيميثر artemether والبريماكين (مبيدات العرسيّات *gametocytocides*) على الأشكال الجنسية وتمنع انتقال العدوى لأن المريض يصبح لا مَعْدِيّاً ويفشل الطفيلي بالتطور في البعوضة (المقر 4).

وبالخلاصة، يمكن انتقاء الأدوية من أجل:

- معالجة الهجمات السريرية.
- الوقاية من الهجمات السريرية.
- المعالجة الجذرية.

صُنِفَت الأدوية المُستعملة للملاريا، وتأثيراتها الرئيسية في (الجدول 3.14).

الملاريا المقاومة للدواء

DRUG - RESISTANT MALARIA

تكوّن الطفيليات المقاومة للدواء مشكلةً مستديمة. وتُعَدُّ المتصورة النحلية *plasmodium falciparum* الآن مقاومة للكلوروكين في أجزاء كثيرة من العالم، وتبدّل هذه الصورة شهرياً. وتتضمّن المناطق المرتفعة الاختطار من حيث الطفيليات المقاومة، الدول الواقعة جنوب الصحراء الكبرى Sub-Saharan Africa، وأمريكا اللاتينية، وأوقيانوسيا Oceania

الوقاية الكيميائية من هجمة الملاريا الحادة¹

CHEMOTHERAPY OF AN ACUTE ATTACK OF MALARIA

تتطلب التدابير العلاجية الناجحة تركيزاً على النقاط

الرئيسية التالية:

- ينبغي بقدر الإمكان تأكيد التشخيص قبل المعالجة بفحص اللطاخات smears الدموية.
- ينبغي بدء المعالجة على أنها للمتصورة النحلية عندما لا يُعرف الكائن الحي المُعدي أو عندما تكون العدوى مختلطة (لاحقاً).
- يجب دائماً انتقاء الأدوية المستعملة لمعالجة المتصورة النحلية بالنظر إلى انتشار الطُورُ الحلية للمقاومة الدوائية.
- ينبغي فحص المرضى البعدين عن اختطار عودة العدوى، بعد عدة أسابيع من المعالجة، من أجل علامات الأيوبة النسي قد تشج عن المعالجة الكيميائية غير الكافية أو نجاة الأشكال الكبدية المستديرة.

الملاريا المنجلية ("الخبثية")

Falciparum ("malignant") malaria

يعتمد التدبير العلاجي على حالة المريض؛ لقد عُنيت الجرعات للبالغين. وتُعد مقاومة الكلوروكين عاديةً الآن.

إذا استطاع المريض ابتلاع الدواء ولا يوجد مضاعفات وخيمة كَحَلَل الوعي تكون خيارات المعالجة كما يلي:

- ملح كينين² 600 ملي غرام كل 8 ساعات بالفم لمدة سبعة أيام متبوعةً بالبيريميثامين pyrimethamine مع السلفادوكسين sulfadoxine (Fansidar) 3 أقراص كجرعة مفردة. وعند وجود مقاومة للفانسيديار Fansidar ينبغي إعطاء الدوكسيسيسيكلين doxycycline 200 ملي غرام بعد مقرر

يومي للكينين لمدة 7 أيام على الأقل. وتُعد هذه المعالجة الإضافية ضرورية لأن الكينين وحده يميل للتصاحب مع معدل نكس relapse مرتفع.

- يمكن إعطاء الميفلوكوين mefloquine 50 - 25 ملي غرام/كيلو غرام (أساس) وحتى 1.5 غرام أعظمية مقسمة على 2 - 3 جرعات يفصل بينهما 6 - 8 ساعات.
- 4 أقراص Malarone (أتوفاكون atovaquone وهيدروكلوريد البروغانيل proguanil) مرة يومياً لمدة ثلاث أيام.

من غير الضروري إضافة Fansidar أو التتراسيكلين بعد الميفلوكوين mefloquine أو Malarone، ولكن بُلغ عن مقاومة هذه العوامل في بعض الدول.

ينبغي معالجة المرضى المعتلين الوخيمين كما يلي:

- ملح كينين 20 ملي غرام/ كيلو غرام كجرعة تحميل³ loading dose (1.4 غرام أعظمية) تسرياً وريدياً على مدى 4 ساعات.
- متبوعةً بعد 8 ساعات بالمحافظة على تسريب infusion 10 ملي غرام/كيلو غرام (700 ملي غرام أعظمية) تُسرَّب على مدى 4 ساعات.
- تُعاد كل 8 ساعات⁴، حتى يتمكن المريض من ابتلاع الأقراص لإكمال مقرر علاجي لمدة 7 أيام.
- ينبغي إعطاء Fansidar أو الدوكسيسيسيكلين بالتتابع، ولكن يجب أن يبدأ ذلك بعد 12 ساعة على الأقل من إيقاف حقن الكينين.

وينبغي دائماً مناقشة المعالجة أثناء الحمل مع خبير.

حالات الملاريا اللانجلية ("الحميدة")

Non-falciparum ("benign") malarias

عادة ما يكون سببها المتصورة النشيطة plasmodium

vivax أو الأقل شيوعاً المتصورة البيضوية plasmodium ovale

³ لا يجب إعطاء جرعة التحميل إذا كان المريض قد تناول الكينين، أو الكينيدين quinidine أو ميفلوكوين في خلال 24 ساعة الماضية؛ انظر أيضاً التحذيرات عن الهالوفانترين halofantrine (لاحقاً).

⁴ تُقَصَّ إلى 5 - 7 ملي غرام/كيلو غرام عندما يدوم التسريب أكثر من 72 ساعة.

¹ تتباين التدابير العلاجية في التفاصيل؛ وتتفق التدابير المُقْتَسَدة هنا مع توصيات كَتِيب الوصفات الوطني البريطاني 2002، وتُعد BNF هذا مصدراً جيداً وله أرقام اتصال، وعناوين ومواقع ويب websites للحصول على نصيحة الخبرة حول معالجة الملاريا والوقاية منها.

² مقبول على شكل هيدروكلوريد الكينين أو ثنائي هيدروكلوريد أو سلفات الكينين، ولكن ليس ثنائي سلفات الكينين quinine bisulphate النسي تحتوي كمية أقل من الكينين.

هذه المصادر وغيرها من المصادر المناسبة قبل تقديم النصيحة النوعية.

تُطَبَّقُ المبادئ العامة التالية:

- تُعَدُّ الوقاية الكيميائية جزءاً من تدبير أشمل، حيث تُمنَح حماية نسبية فقط؛ ينبغي حماية المسافرين تجاه اللدغات باستعمال شبكات البعوض والمنفّرات repellents وارتداء الملابس المغطاة جيداً ولاسيما أثناء الفترات الشديدة الاختطار من النهار (بعد الغسق).
- كثيراً ما يُنصَح بالميفلوكوين mefloquine، أو الكلوروكين، أو البروغوانيل، والبيريميثامين مع الدابسون (Maloprim)، منفردةً أو بالتوليف للتدابير الوقائية؛ وباليدوكسيسيكليين لبعض الحالات الخاصة (مقاومة الدواء أو عدم تحمّله)؛ تجري الآن إعادة تقييم للبريماكين.
- تتطلب الوقاية الكيميائية الفعالة وجود تركيز مبيد للمتصورة plasmodicidal في الدم أثناء لدغات البعوضة المعدية الأولى، وأن يُدعَم لفترات طويلة على نحو مأمون.
- كثيراً ما لا يُحصَل تركيز حالة الثبات (بعد 5 أعمار نصفية) إلاّ بمرور أسابيع (ضع بالحسبان أن العمر النصفى للميفلوكوين 21 يوماً، وللكلوروكين 50 يوماً)، ممّا قد يسمح بحدوث تأثيرات غير مرغوبة (تُخلّ بالامتثال أو المطاوعة أو تكون غير مأمونة) بعد دخول الشخص إلى منطقة موبوءة بالملايا. لهذا يُنصَح ببدء الوقاية قبل السفر بوقت كافٍ ممّا يكشف عدم التحمّل الحاد ويُشعر الشخص بأهمية الامتثال (يربط تناول الدواء بحدث يومي أو أسبوعي نوعي).
- يُعَدُّ الإنجاز السريع للنجاعة والمأمونية بجرعة واحدة (أو اثنتين) هاماً للمسافرين الذين لا يمكنهم المتابعة على جداول التحريم الزمنية لإبقاء كلّ من النجاعة والمأمونية إلا عند الوصول إلى تراكيز حالة الثبات في الدم؛ يجب أن تعكس الجداول الزمنية schedules هذه الحاجة.
- ينبغي الاستمرار بالوقاية لمدة 4 أسابيع على الأقل بعد مغادرة المنطقة الموبوءة لقتل الطفيليات التي تُكتسب بالتزامن مع موت الطفيليات الموجودة تقريباً، والتي لا

أو المتصورة الوبالية *plasmodium malariae*؛ ويُعدّ الكلوروكين دواء الاختيار، وينبغي إعطاؤه بالفم كما يلي:

- جرعة بدئية initial dose: 600 ملي غرام (أساس⁵ base)، ثم 300 ملي غرام كجرعة مفردة بعد 6 - 8 ساعات.
- جرعة مفردة 300 ملي غرام في اليوم الثاني.
- جرعة مفردة 300 ملي غرام في اليوم الثالث.

ينبغي أن تكون الجرعة الإجمالية للكلوروكين الأساس على مدى 3 أيام، حوالي 25 ملي غرام/كيلو غرام من الأساس، تقريباً. وهذا يكفي في عدوى المتصورة الوبالية ولكن لا بد من استئصال الطفيليات الكبدية لمنع النكس relapse في حالة المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية بإعطاء ما يلي:

- البريماكين، 15 ملي غرام/يوم لمدة 14 - 21 يوم تبدأ بعد إكمال مساق course الكلوروكين (30 ملي غرام مرة أسبوعياً لمدة 8 أسابيع كافية وخالية من الاختطار المُفرط على انحلال الدم). وقد يُحتاج إلى مساقات علاجية أطول لبعض ذراري المتصورة النشيطة في جنوب شرق آسيا وغرب الباسيفيك

الوقاية الكيميائية من الملايا

CHEMOPROPHYLAXIS OF MALARIA

أصبحت المقاومة الدوائية المتغيرة جغرافياً للمتصورة عاملاً رئيسياً في الملايا. تُعطي منظمة الصحة العالمية النصائح في كتبها المُتَقَّح السنوي، متطلبات شهادات التلقيح والنصيحة الصحية للمسافر الدولي؛ والنصائح المنشورة من الهيئات الوطنية (مثال، كتيّب الوصفات الوطنية البريطانية) التي تُطبّق خصوصاً على المقيمين في تلك الأوطان. يُلزَم استشارة

⁵ يُعَدُّ المكوّن الفعّال للعديد من الأدوية، سواء الحمضية أو الأساسية، غير ذواب نسبياً وقد يُمثّل مشكلة في التحضير. ويُقلَّب على ذلك بإضافة الحمض إلى الأساس أو العكس؛ ويختلف وزن الملح وفقاً للمكوّن الحمضي أو الأساسي، وبعبارة أخرى، 150 ملي غرام من الكلوروكين الأساس 200 - ملي غرام من سلفات الكلوروكين - 250 ملي غرام من فوسفات الكلوروكين (تقريباً). ويُعبّر عن مقدار الدواء الموصوف بوزن المكوّن الفعّال عندما يوجد اختلاف، ويكون الأساس base هو المكوّن الفعّال في حالة الكلوروكين.

من أجل مسافري "الدقيقة الأخيرة" 'For last minute' travellers توفر التدابير العلاجية المعيارية حايةً عاجلةً طبيعية، ولكن من أجل التأكيد، يمكن مراعاة جرعة الشروع priming/التحميل loading، ومثال ذلك، جرعة وقائية معيارية يومياً لمدة 2 - 3 أيام (هذا مقترح للميفلوكوين mefloquine).

التأثيرات الدوائية Drug interactions. من المرغوب بدء الوقاية بحوالي أسبوعين أو ثلاثة أسابيع مقدماً لإيجاز المأمونية عندما يكون الأشخاص قد تناولوا بعض الأدوية في السابق، ومثال ذلك، مضادات الصرع، وبعض الأدوية القلبية الوعائية.

الأدوية المضادة للملاريا والحمل

Antimalarial drugs and pregnancy

ينبغي للنساء اللواتي يعشن في مناطق موبوءة لازالت فيها المتصورة المنجلية حساسة للكلوروكين أن يتناولن وقائياً في أثناء الحمل. ويمكن أخذ البروغوانيل proguanil ("مضاد فولات antifol"، انظر لاحقاً) للوقاية بالتزامن مع حمض الفوليك 5 ملي غرام/يوم. ويمكن استخدام الكلوروكين بجرعة كاملة لعلاج العدوى المقاومة للكلوروكين. ويُعدّ الكينين الدواء المتاح كثيراً وهو الوحيد المقبول بأنه مناسب لمعالجة العدوى المقاومة للكلوروكين في أثناء الحمل. ويُعدّ الميفلوكوين mefloquine ماسحاً teratogenic عند الحيوانات وينبغي للنساء تجنب الحمل أثناء تناوله، ولمدة 3 شهور بعد إيقافه؛ لا ينبغي إعطاء البيريميثامين pyrimethamine مع الدابسون (Maloprim) في أثناء الشهور الثلاثة الأولى من الحمل، ولكن يمكن إعطاؤه في الأثلوثين الثاني والثالث من الحمل مع إضافة الفولات folate.

الأدوية المضادة للملاريا إفرادياً

INDIVIDUAL ANTIMALARIAL DRUGS

الكلوروكين Chloroquine

يتركز الكلوروكين (العمر النصفي 50 يوم) ضمن الكريات الحمراء المصابة بالطفيلي ويُشكّل معقدات مع الدنا المتصوري plasmoidal DNA. ويُعدّ فعالاً ضد الأشكال الدموية والعريسات gametocytes (المتشكلة في البعوضة) من

تزال محبوسة في الكبد وستتطور إلى طور الكرية الحمراء. وينبغي أن يكون المسافر على دراية بأن أي علة تحدث خلال عام واحد، لاسيما أثناء الشهور الثلاثة الأولى، من العودة قد تكون ملاريا.

• يمكن استعمال الكلوروكين والبروغوانيل لفترات تصل حتى 5 سنوات، والميفلوكوين لسنة أو اثنتين؛ ينبغي اتباع نصيحة الخبير لمسافري الأمد الطويل، ولاسيما الزاهبين إلى مناطق يوصى فيها بأدوية وقائية أخرى.

• تُقدّم المناعة المكتسبة طبيعياً الحماية الأكثر مُؤلية بالنسبة للناس القاطنين الدائمين في المناطق الموبوءة. فلهجمات المتكررة للملاريا تمتع مناعة جزئية وغالباً ما يصبح المرض أكثر من مجرد عدم ملائمة موسمية. ومازالت اللقاحات التي تمنح المناعة الفعالة قيد التطوير.

• يجب ألا تأخذ المناعة الجزئية partially immune دوراً وقائياً. والسبب هو أن المناعة تُدعم من خلال دورة الكرية الحمراء، إذ أن فقدانها أثناء الوقاية يُنهي المقاومة ويعرض للمرض بشدة. وعلى كل حال ثمة استثناءات لهذه النصيحة العامة، وقد تستعمل المناعة الجزئية أو ينبغي استعمالها وقائياً:

- عندما يوجد تأكيد فعلي بأن لا يُتخلّى عن استعمالها،
- عندما يذهب الناس إلى منطقة ملاريا أخرى قد تختلف فيها ذراري الطفيلي، أثناء الشهور القليلة الأخيرة من الحمل في مناطق تنتشر فيها المتصورة المنجلية،
- لتجنب اختطار الإجهاض.

تسهم جميع هذه العوامل في النصيحة الملائمة للمسافرين.

أمثلة على التدابير العلاجية المعيارية

Examples of standard regimens

- الكلوروكين 300 ملي غرام (أساس) مرة أسبوعياً (تبدأ قبل أسبوع واحد من السفر).
- البروغوانيل 200 ملي غرام مرة يومياً (تبدأ من 2 - 3 أيام قبل السفر).
- الكلوروكين مع البروغوانيل في الجرعات السابقة.
- الميفلوكين 250 ملي غرام مرة أسبوعياً (تبدأ قبل أسبوع والأفضل قبل السفر بحوالي أسبوعين أو ثلاثة).

الاستخدام الطويل الأمد مع تبييض الشعر العكوس وتصبُّح الحَنْك الصُّلب.

قد تكون الجرعة المفرطة الحادة **Acute overdose** قاتلة سريعاً بدون معالجة وقد وُصِفَت في الحقيقة كوسيلة للانتحار⁶. (يمكن بيع الكلوروكين الآن في الصيدليات في المملكة المتحدة بدون وصفة). بسبب وِزْمَة رِثْوِيَّة متبوعة بالاختلاجات، واضطراب نظم القلب والسبات coma؛ يمكن أن يكون 50 ملي غرام/كيلو غرام قاتلاً. ويُعدّ سبب هذه التأثيرات على نحو رئيسي فعل الكلوروكين السلبي والأكيد المؤثر في التقلص العضلي inotropic. وقد وُجِدَ مصادفةً أن الديازيبام يحمي القلب وأن الأدرينالين (ايبينفرين) يُنقِص زمن النقل داخل البطين intraventricular؛ إن إعطاء هذا التوليف من الأدوية بالتسريب الوريدي منفصلاً، يُحسِّن البقيا.

الهالوفانترين Halofantrine

يُعدّ الهالوفانترين (العمر النصف 2.5 يوم) فعالاً ضد الأشكال الدموية erythrocytic forms لجميع أنواع المتصورة الأربعة، لاسيّما المتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة، وفي مرحلة المتقسمة schizont stage. ولا تُعدّ آلية فعله مفهومة تماماً. ويكون امتصاص الهالوفانترين من السبيل المعدي المعوي متبايناً، وغير كامل ويزداد على نحو ملموس (6×10 مرات) بتناول الدواء مع الغذاء (انظر لاحقاً). يُستقلَّب إلى مستقلَّب فعال ولا يُطرَح الدواء غير المُتَبَدَّل unchanged في البول. يستعمل الهالوفانترين لمعالجة ملاريا المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين غير المصحوبة بمضاعفات uncomplicated وكذلك المتصورة النشيطة.

التأثيرات الضائرة **Adverse effects** قد يسبب الهالوفانترين أعراضاً معدية معوية؛ تحدث الحكة ولكن إلى مدى أقل مقارنةً مع الكلوروكين، وقد يكون هذا سبب تفضيله. يطيل الفاصلة القلبية QT وقد يؤهَّب لاضطراب نظم خطير لهذا ينبغي عدم تناول الدواء مع كل مما يلي:

- الغذاء.

المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية والمتصورة الوبالية؛ ولا يُعدّ فعالاً ضد ذراري كثيرة من المتصورة المنجلية وعِرضيّاتها غير الناضجة أيضاً. يُمتَصّ الكلوروكين سريعاً من السبيل المعدي المعوي ويتركز عدّة أضعاف في النسيج المتنوع، ومثال ذلك، الكريات الحمراء، والكبد، والطحال، والقلب، والكلية، والقرنية والشبكية؛ ويُعَكِّس عمره النصف الطويل إطلاقه البطيء من هذه المقرات. تستخدم جرعة الشروع بغرض إنحاز تركيز بلازمي حرّ كاف (انظر المحجمة الحادة، سابقاً). تزال فعالية الكلوروكين جزئياً بالاستقلاب ويُطرَح ما تبقى بدون تبدُّل في البول.

لا تُعدّ الآثار الضائرة **Adverse effects** متواترة في الجرعات المستخدمة طبيعياً للوقاية من الملاريا ولمعالجتها ولكنها أشيع مع الجرعات الأعلى أو المطوّلة المعطاة للملاريا المقاومة أو لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي أو الذئبة الحمامية (انظر الفصل 15).

قد تكون ترسبات الكلوروكين في القرنية لا أعراضية أو قد تسبب هالات halos قرب الأضواء أو رهاب الضوء photophobia. ولا تعد هذه مهددة للرؤية وهي عكوسة مع إيقاف الدواء. تُعدّ السمية الشبكية retinal toxicity/أخطر، وقد تكون متعددة العكس. وتأخذ في المرحلة الباكّة شكل عيوب في ميدان الرؤية؛ تسبب في المراحل الآجلة اعتلالاً للشبكية retinopathy يعطي على نحو كلاسيكي صورة من تصبُّع بُقعي محاط بحلقة من الصباغ (بقعة "عين الثور" bull's-eye macula). ويمكن أن يأخذ العيب الوظيفي شكل العتات scotomas، ورهاب الضوء، والرؤية المُعَاة للون، ونقصان حدّة الرؤية، مما يؤدي في الحالة المتطرّفة إلى العمى blindness.

تتضمن التفاعلات الأخرى الحكة، النسي قد لا تُحتمل وهي شائعة عند الأفارقة، والصداع، والاضطرابات المعدية المعوية، وتورث البرفيرية الحادة المتقطعة عند الأفراد المُستعدين susceptible، والاضطرابات النفسية والتداخل مع نظم القلب، ويحدث الأخير ولاسيما مع إعطاء الدواء وريدياً بجرعة عالية (يملك فعلاً مشابهاً للكينيدين). ويتصاحب

⁶ تقرير 1993 Chloroquine poisoning Lancet 307:49

النفسي العصبي الذي يتضمن الاختلاجات، والاكتئاب، والمسافرين من أصحاب الأنشطة التي تتطلب تناسقاً دقيقاً أو إنجازاً خاصاً، ومثال ذلك، طاقم الخطوط الجوية أو البحارة.

البريماكين Primaquine

يعمل البريماكين (العمر النصفى 6 ساعات) على مراحل عديدة من تطور طفيلي المتصورة، ربما بالتداخل مع وظيفتها الميتوكوندرية metochondrial. أما تأثيره الفريد فهو إزالة الأشكال الكبدية للمتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية بعد المعالجة المعيارية بالكولوروكين، ولكن فقط عندما يكون اختطار عودة العدوى غائباً أو خفيفاً. يمتص البريماكين جيداً من السبيل المعدي المعوي، ويتركز على نحو متوسط في النسيج فقط ويستقلب بسرعة.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن القهيم، والغثيان، والمعوص البطنية، وزيادة الميثيموغلوبين في الدم methaemo-globinaemia وفقر الدم الانحلالي، ولاسيما عند المصابين بالعوز الوراثي لنزعة الهيدروجين من الغلوكوز -6 فسفات (G6PD) في الكرية الحمراء. لذا ينبغي اختيار الأشخاص من أجل G6PD، وينقص اختطار فقر الدم الانحلالي كثيراً بإعطاء البريماكين بجرعات منقوصة للمصابين بهذا العوز.

البروغوانيل (الكولوروغوانيد)

Proguanil (chloroguanide)

يشبط البروغوانيل (العمر النصفى 17 ساعة) مُحْتَزَلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase التي تحوّل حمض الفوليك folic إلى حمض الفولينيك folinic acid إذ يشبط عَوَز هذه الإنزيم انقسام الخلية المتصورة plasmodial. فالمتصورات مثل معظم الجراثيم وعلى خلاف البشر، لا يمكنها استخدام حمض الفوليك الجاهز. ويُعرَف البريميثامين pyrimethamine والتريمثوبريم اللذان يشاطران هذا الطَّرْز من الفعل، وعلى نحو تجميعي "مضادات الفولات antifols". ويتحسن فعلها المبيد للمتصورات بوضوح بالتوليف مع السلفوناميدات أو السفلونات sulphonates لأنها تثبّط الخطوات المتتابعة في تخليق الفولات (انظر توليفات السلفوناميدات، الفصل 12).

• الأدوية الأخرى التي يمكن أن تُحَلَّ بالنظم القلبي، ومثال ذلك، مضادات الملاريا، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومضادات الذهان، والأستيميزول astemizole، والتيرفينادين terfenadine.

• الأدوية المسببة للاضطراب الكهربائي.

• للمرضى المصابين بالمرض القلبي المتصاحب مع إطالة الفاصلة QT.

الميفلوكوين Mefloquine

يُعد الميفلوكوين (العمر النصفى 21 يوم) مشابهاً للكينين في نواح عديدة مع أنه لا يُفَحَّم مع الدنا المتصور plasmodial DNA. يستعمل للوقاية الكيميائية من الملاريا ولعلاج ملاريا المتصورة المنجلية غير المصحوبة بمضاعفات (المتصورة الحساسة للكولوروكين والمقاومة له) وملاريا المتصورة النشيطة المقاومة للكولوروكين. يُمتَص الميفلوكوين سريعاً من السبيل المعدي المعوي ويُنهى مفعوله بالاستقلاب. ينبغي تناول 250 ملي غرام (أساساً/أسبوع، عندما يستعمل للوقاية تبدأ قبل دخول المنطقة الملارية بنحو أسبوع إلى ثلاثة أسابيع وتستمر لمدة 4 أسابيع بعد مغادرتها. وما ينبغي إعطاؤه للمرضى المصابين بالخلل الكبدي أو الكلوي.

تتضمن الآثار الضائرة Adverse effects الغثيان، الدوخة، اختلال التوازن، القيء، ألم البطن، الإسهال وفقدان الشهية. وعلى نحو أندر، الهلوسات، والنوبات seizures والذهان. وينبغي تجنب الميفلوكوين عند المرضى الذين يستعملون مُحَصِّر المستقبل الأدرينية البيتا - β وضواد قنوات الكالسيوم لأنه يسبب بطء القلب الجيبي sinus bradycardia؛ يمكن للكينين أن يقوي هذه التأثيرات وغيرها المرتبطة بجرعة الميفلوكوين. وتحدث اضطرابات نفسية عصبية، تتضمن الدوخة والذهان بعد المعالجة بالجرعة المرتفعة عند حوالي 1 من كل 10000 من مستخدمي الدواء للوقاية. وقد بُلِّغ عن تفاعلات أقل وخامة تتضمن الصداع headache، والدوخة، والاكتئاب والأرق insomnia. ولكن لا يوجد تأكيد على صلة هذه الأعراض بالميفلوكوين. لا يتوجب استعمال الدواء عند المسافرين ممن سبق إصابتهم بالمرض

ستيفن جونسون وتقرش الأنسجة النموثة البشرية epidermal necrolysis. وينبغي عدم استخدام التوليف للنساء الحوامل ما لم يأخذن الفولات الإضافية، بسبب فعله المضاد للفولات.

البيريميثامين مع الدابسون

Pyrimethamine with dapsone

يُؤلف البيريميثامين مع الدابسون (Maloprim) للوقاية من ملاريا المتصورة المنجلية.

الكينين Quinine

يُستحصل الكينين (العمر النصف 9 ساعات؛ يبلغ 18 ساعة في الملاريا الوحيدة) من لحاء شجرة الكينا في أمريكا الجنوبية. يرتبط مع الدنا المتصوري plasmodial DNA ويمنع تخليق البروتين ولكن طرز فعله الدقيق غير مؤكد بعد. يستعمل لعلاج ملاريا المتصورة المنجلية في مناطق المقاومة العديدة الأدوية. وبعيداً عن تأثيره المضاد للمتصورة، يستخدم الكينين في التشنج العضلي الوتري myotonia والمعوص العضلية لأنه يطيل دور الحران العضلي. ويضمن الكينين في تركيز مخفف في المقويات tonics والمشهيات aperitifs لمذاقه المرغوب.

يتمتع الكينين جيداً من السبيل المعدي المعوي ويستقلب على نحو كامل تقريباً في الكبد.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن الطنين tinnitus، وتناقص حدة السمع auditory acuity، والصداع، وتغيّر الرؤية blurred vision، والغثيان والإسهال (شائعة مع الكينين، والكينيدين، والساليسيلات وتُدعى بالتسمم بالكينا cinchonism). وتتضمن التفاعلات الذاتية التحساس الحكة، والشرى والطفح rashes. وقد يكون نقص سكر الدم هاماً عندما يُعطى الكينين تسريباً وريدياً وقد يتطلب غلوكوكوراً إضافياً.

عندما تؤخذ مقادير ضخمة (لا يُؤوّل عليه) لتحريض الإجهاض أو محاولة الانتحار مثلاً، قد تحدث اضطرابات عينية، ويلاحظ ضيق ساحات الرؤية وحتى العمى الكامل، وقد يكون بدء هذه الأعراض مبالغاً جداً. ينتج القيء، وألم البطن والإسهال من التهيج الموضعي للسبيل المعدي المعوي.

يتمتع البروغوانيل بدرجة متوسطة من المعى ويطرح في البول إما على نحو غير متبدّل أو على شكل مستقلب. ويجب استخدام البروغوانيل يومياً عند إعطائه للوقاية، لكونه قليل التخزين في النسيج، واستخدامه الرئيسي هو للنساء الحوامل على نحو خاص (مع حمض الفوليك 5 ملي غرام/يوم، الذي لا يُضادّ نجاعته العلاجية) وللأفراد غير المنيعين nonimmune.

الآثار الضائرة Adverse effects. يُمكن تحمل جرعاته الوقائية. وقد بُلغ عن قرحات الفم والتهاب المعدة. وينبغي تجنب البروغوانيل أو استعماله بجرعات منقوصة للمرضى المصابين باختلال الوظيفة الكلوية.

البيريميثامين Pyrimethamine

يُبطئ البيريميثامين (العمر النصف 4 أيام) مُحْتَرِلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase المتصورية plasmodial التي يمتلك ألفة شديدة نحوها. يُمتص جيداً من السبيل المعدي المعوي ويستقلب بشدة. وقلماً يستخدم منفرداً (أنظر لاحقاً). وينبغي للنساء الحوامل أن يتناولن حمض الفوليك الإضافي عند استعمال البيريميثامين.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن المُبلّغ عنها، القهم anorexia، والمعوص البطنية، والقيء، والرنج ataxia، والرعاش tremor، والنوبات seizures، وفقر الدم الضخم الأرومات megaloblastic anaemia.

البيريميثامين مع السلفادوكسين

Pyrimethamine with sulfadoxine

يتآزر البيريميثامين مع السلفادوكسين (على شكل Fansidar) لتثبيط استقلاب حمض الفوليك (أنظر "مضادات الفولات antifols"، السابقة)؛ يُطرح السلفادوكسين في البول. يستخدم هذا التوليف على نحو رئيسي مع الكينين لمعالجة هجمات الملاريا الحادة الحادثة بالذراي الحساسة من المتصورة المنجلية؛ عادةً ما تكفي جرعة مفردة من البيريميثامين 75 ملي غرام مع السلفادوكسين 1.5 غرام (3 أقراص).

التفاعلات الضائرة Adverse effects. يمكن لأي تفاعل أرجي مُحَرَّض بالسلفوناميد أن يكون وخيماً، ومثال ذلك، الحمامي العديدة الأشكال erythema multiforme، ومتلازمة

وتتضمن التأثيرات الشبيهة بالكينيدين، نقص ضغط الدم، واضطرابات النقل الأذيني البطيني وتوقف القلب. وينبغي إعطاء الفحم المنشط. وتُطبق التدابير الداعمة بعد ذلك حيث لا يوجد معالجة نوعية مبرهنة المنفعة.

الكينيدين Quinidine، المصاوغ الميمن للكينين، يمتلك فعالية مضادة للملاريا، لكن استعماله الرئيسي هو كمُضاد لاضطراب نظم القلب (أنظر الفصل 24).

الأرتيسونات Artesunate والأرتيميثر artemether هما مشتقان من الأرتيميسينين *artemisinin* المعزول من أوراق عشبة صينية هي كينغ هاو *qinghao* (الأرطاسيا *Artemisia annua*)؛ يعملان ضد المتصورات الدموية، بما في ذلك الأشكال الجنسية للمتصورات وقد يُنقصان سمية العدوى أيضاً. يُعد الأرتيسونات *artesunate* (بالوريد) والأرتيميثر *artemether* (بالعضل i.m) سريعاً الفعالية في الملاريا الوخيمة المقاومة للعديدة للأدوية. ويُعدّان جيداً التحمل ولكن ينبغي استعمالهما بحذر عند المصابين بالاضطرابات القلبية المزمنة حيث يطيلان الفاصلتين QT وPR عند بعض الحيوانات التحريية. ولا يزال مكانهما في المعالجة قيد التقييم.

داء الأميبات Amoebiasis

تحدث العدوى عندما تُبتلع الكيسات وتقر إلى القولون حيث تنقسم إلى أتروفات *trophozoites*؛ وهذه الأشكال إما أن تدخل إلى النسيج أو تعيد تشكيل الكيسات *cysts*. ويحدث داء الأميبات في شكلين، يحتاج كل منهما إلى المعالجة:

• يُعدّ داء الأميبات اللّمعي المعوي *bowel lumen amoebiasis* عديم الأعراض، وتُنقل الأتروفات (غير مُعدية) والكيسات (مُعدية) في الغائط. تُوجّه المعالجة إلى استئصال الكيسات بمبيد الأميبا اللّمعي *luminal amoebicide*؛ ويُعدّ فورويات *diloxanide furoate* الدواء المختار؛ وكثيراً ما يستخدم اليودوكنول *indoquinol* أو الباروميسون *paromomycin*.

• يزيد داء الأميبات الغازي للنسيج *tissue-invasive amoebiasis* الزحار *dysentery*، وداء الأميبات الكبدي

والخراجات الكبدية. ويجب استخدام دواء مجموعي فعال (مبيد أميبا نسيجية) ومؤثر ضد الأتروفات، ومثال ذلك، المترونيدازول، والتينيدازول *tinidazole*. وتتاح أشكال للحقن من هذه الأدوية للمرضى المعتلين جداً على تناول الأدوية بالفم. وفي الحالات الوخيمة من الزحار فإن التراسيكلين يقلل اختطار العدوى الانتهازية، والانتقاب *perforation* والتهاب الصفاق عند إعطائه بالإضافة إلى مبيد للأميبا المجموعية.

ينبغي أن يتلو المعالجة بمبيد الأميبا النسيجية دائماً مساق علاجي من مبيد الأميبا اللّمعي *luminal* لاستئصال مصدر العدوى.

الديهيدروإيميتين Dehydroemetine (من عرق الذهب *ipecacuanha*)، يدّعي بعض المؤلفون أنه أقل سمية من الإيميتين الأصل وبأنه مبيد الأميبا النسيجية الأكثر فعالية. يستعمل للمرضى المعتلين على نحو خطير، ولكن يميل هؤلاء المرضى أكثر لأن يكونوا عرضة لتأثيراته السامة للقلب. وعندما يستعمل الديهيدروإيميتين لعلاج خراجات الكبد الأميبية، ينبغي إعطاء الكلوروكين.

يلخص (الجدول 4.14) المعالجة الدوائية لعدوى الأولي الأخرى.

ملاحظات على أدوية العدوى الأولية

Notes on drugs for protozoal infections

الأتوفاكون *Atovaquone* هو أحد الكينونات *quinone*؛ قد يسبب تأثيرات معدية معوية وعصية خفيفة، وسمية كبدية نادرة واعتلال الدم *blood dyscrasias*.

البنزنيدازول *Benznidazole* هو نيترو إيميدازول *nitroimidazole* وقد يسبب التهاب الأعصاب المحيطية أحياناً ولكن يمكن تحمله جيداً على وجه العموم، حتى من الرضع. الديهيدرو إيميتين *Dehydroemetine* يثبط تخليق البروتين؛ قد يسبب الألم في مقر الحقن، والضعف والألم العضلي، ونقص ضغط الدم، والألم البركي *precordial pain* (ألم مُقدّم الصدر) واضطرابات نظم القلب.

فوروات الذي لوكسانيد *Diloxanide furoate* قد تسبب
تطبل البطن *flatulence* المزيج وقد تحدث الحكة والشرى.
الإفلورونيثين *Eflornithine* يثبط تخليق دنا الأولي
protozoal DNA؛ قد يسبب فقر الدم، وقلة الكريات البيضاء
leucopenia وقلة الصفيحات، والنوبات.

اليودوكينول *Iodoquinol* قد يسبب المعوص البطنية،
والغثيان والإسهال. وقد عزي الطفح الجلدي، والحكة
الشرجية وضخامة الغدة الدرقية إلى محتواه من اليود. وإن
إدراك السمية العصبية الوخيمة مع الدواء المتعلق به، وهو
الكليوكينول *clioquinol* التي حدثت في اليابان في
الستينيات يجب أن يقدم سبباً للتحذير من استخدامه.

أنتيمونات الميغلومين *Meglumine antimonte* هو من
مركبات الأنتيمون الخماسي التكافؤ، المشابهة لستيبيوغلوكونات
الصوديوم *sodium stibogluconate*.

الميلارسوبرول *Melarsoprol*، وهو زرنين عضوي ثلاثي
التكافؤ، يعمل من خلال إلفته المرتفعة لمجموعات السلفهيدريل
sulphydryl الإنزيمية. وتتضمن الآثار الضائرة اعتلالاً دماغياً
encephalopathy، وضرراً قلبياً، وبيلة بروتينية *proteinuria*
وفرط ضغط الدم.

الميباكرين *Mepacrine* (كيناكين) استعمل سابقاً
كمضاد للملاريا. وقد يسبب انزعاجاً معدياً معوياً، وذهاناً
أحياناً سميّاً حاداً، والتهاب كبد وفقر دم لا تنسحي *aplastic*
anaemia.

النيفورتيموكس *Nifurtimox* هو أحد مشتقات
التروفوران. تتضمن آثاره الضائرة: القهم، والغثيان، والقيء،
والألم معدي، والأرق، والصداع، والدوار *vertigo*،
والاستثارية *excitability*، والألم العضلي، والألم المفصلي
والاختلاجات. وقد يُضطرّ لإيقاف الدواء بسبب اعتلال
الأعصاب المحيطية.

الباروموميسين *Paromomycin*، هو أمينوغليكوزيد، لا
يُمتص من المعى؛ يشبه النيوميسين.

البنتاميدين *Pentamidin* هو أميد أروماتي *aromatic*؛
يجب إعطاؤه حقناً أو بالإنشاق حيث لا يُعَوَّل على امتصاصه

العدوى	الدواء والعليق
داء الجيارديات <i>Giardiasis</i>	المترونيدازول، الميباكرين أو التينيدازول.
داء الليشمانيات	ستيبيوغلوكونات الصوديوم <i>sodium stibogluconate</i> أو أنتيمونات الميغلومين <i>meglumine antimoniate</i> ؛ وقد تنفع الحالات المقاومة من توليف الأنتيمونات مع الأللوپورينول <i>allopurinol</i> ، أو البيتاميدين <i>pentamidine</i> ، أو الباروموميسين <i>paromomycin</i> أو الأمفوتريسين (ويتضمن <i>AmBisome</i>).
الجلدي <i>cutaneous</i>	تشفى الآفات الخفيفة عفوياً، ويمكن حقن الأنتيمونات داخل الآفة.
داء المقوسات <i>Toxoplasmosis</i>	تُعَدَّ معظم العدوى محدودة ذاتياً عند المريض الطبيعي المناعة. البيميتامين <i>pyrimethamine</i> مع السلفاديازين <i>sulfadiazine</i> للتهاب المشيمية والشبكية <i>chorioretinitis</i> ، ولداء المقوسات النشط عند المصابين بضعف المناعة؛ يستعمل حمض الفوليك <i>folinic acid</i> لإعراض فقر الدم الضخم الكريات <i>megaloblastic anaemia</i> . وتتضمن البدائل البيميتامين مع الكلينداميسين أو الكلاريثروميسين أو الأزيثروميسين. ويعطى السيبراميسين <i>spiramycin</i> لداء المقوسات الأولي <i>primary</i> عند النساء الحوامل. وتُعَدَّ نصيحة الحبر ضرورية.
داء مشعرات <i>richomoniasis</i>	يُعَدَّ الميترونيدازول أو التينيدازول فعالاً.
داء المثقيبات <i>Trypanosomiasis</i>	يُعَدَّ السورامين <i>suramine</i> أو البنتاميدين <i>pentamidine</i> فعالاً أثناء المراحل الباكرة ولكن ليس للمظاهر العصبية الآجلة التي ينبغي استخدام الميلارسوبرول <i>melarsoprol</i> لأجلها. يُعَدَّ الإفلورونيثين <i>eflornithine</i> فعالاً للمراحل الباكرة والآجلة ويوصى بنصيحة الحبر.
الأفريقي (مرض النوم) <i>(sleeping sickness)</i>	قد تكون المعالجة المطوّلة (1 - 3 شهر) بالبنز نيدازول <i>benznidazole</i> أو النيفورتيموكس <i>nifurtimox</i> فعالة.
الأمريكي (داء شاغاس) <i>(Chagas' disease)</i>	

الطفيلي، وتُقلل هذه التفاعلات إلى حددها الأدنى بالزيادة البطيئة في مقدار الجرعات على مدى 3 أيام.

الإفيرميكتين ivermectin قد يسبب تفاعلات عاجلة بسبب موت المكروفيلازية microfilaria (أنظر ثنائي إيثيل كاربامازين). ويمكن أن يكون فعالاً بجرعة مفردة، ولكن من الأفضل إعادتها بفواصل 6 - 12 شهر.

الليفاميسول levamisole يَشَلُّ المجموع العضلي للممسودات الحساسة بحيث لا يمكنها المحافظة على إرسائها، وتُطرد بالتَمعُّج peristalsis الطبيعي. ويمكن تحمله، ولكنه قد يسبب ألماً بطنياً، وغثياناً، وقيئاً، وصداعاً ودوخة.

الميندازول Mebendazole يُحصر قَبْط الغلوكوز في المسودات. وقد يحدث عدم ارتياح معدي معوي خفيف، وينبغي عدم استخدامه عند الحامل أو الأطفال دون عمر 2 عام.

الميتريفونات Metriphonate هو مركب فسفوري عضوي مضاد للكولينسترياز استخدم أصلاً كمبيد حشرات. تتضمن آثاره الجانبية الألم البطني، الغثيان، القيء، الإسهال، الصداع، والدوار.

النيكلوساميد Niclosamide يُحصر قَبْط الغلوكوز في الشريطيات المعوية. وقد يسبب بعض الأعراض المعوية الخفيفة.

البيرازين Piperazine قد يسبب تفاعلات فرط الحساسية، والأعراض العصبية (التي تتضمن "التطوُّح الدودي worm wobble") وقد يورث الصرع.

البرازيكوانتيل Praziquantel يَشَلُّ كلاً من الديدان البالغة واليرقات larvae. ويُستَقَلَب بشدة. وقد يسبب البرازيكوانتيل الغثيان، والصداع، والدوخة والتعاس drowsiness؛ ويشفي بجرعة مفردة (أو بجرعات مقسَّمة في يوم واحد).

البيرانтел Pyrantel يزيل استقطاب الموصلات العصبية العضلية neuromuscular junctions للممسودات الحساسة التي تُطرد في الغائط. وهو يشفي بجرعة واحدة. وقد يحدث اضطراباً معدياً معوياً، وصداعاً، ودوخة، ونعاساً وأرقاً.

من السبيل المعدي المعوي؛ ولا يدخل السائل النخاعي CSF. وياعطائه مجموعياً يسبب سمية كلوية عكوسة؛ يُعد نقص ضغط الدم والغشي syncope شائعين ولاسيما بعد الحقن الوريدي السريع. وقد يسبب ضرر البنكرياس ونقص سكر الدم بسبب إطلاق الأنسولين.

ستيبرغلوكونات الصوديوم Sodium stibogluconate (Pentostam) هو أحد مركبات الأنتيمون العضوي الخماسي التكافؤ؛ قد يسبب القهيم، والقيء، والسعال والألم تحت القصّ substernal. يستخدم في داء اللايشمانيا المخاطي الجلدي، وقد يؤدي إلى التهاب وخيم حول الآفات البلعومية أو الرغامية ممّا قد يتطلب إعطاء الكورتيكوستيرويد للسيطرة. وتُعدُّ أنتيمونات الميغلومين Meglumine anti-monate مشابهة.

السورامين suramin يُشكِّل معقدات ثابتة مع بروتين البلازما ويمكن التحري عنه في البول لمدة 3 شهور بعد الحقن الأخير؛ ولا يُعبّر العائق الدموي الدماغي. قد يسبب التعب، والقهيم anorexia، والوعكة، والبول polyuria، والعطش والإيلام في راحتي اليدين والأخصمين.

العداوى الدودية Helminthic infections

ثمة دورات حياة معقدة للديدان، ولا بدّ من معرفتها من قبل مَنْ يعالجون عداوها. سوف يكون (الجدول 5.14) كافياً هنا. لم تُثبت المقاومة الدوائية بعد كمشكلة سريرية، رغم أنها تحدث في الحيوانات الموضوعة على برنامج الوقاية الكيميائية المستمرة.

أدوية العداوى الدودية

Drugs for helminthic infections

الألبيندازول Albendazole يُعدُّ مشابهاً للميندازول mebendazole (أنظر لاحقاً).

ثنائي إيثيل كاربامازين Diethylcarbamazine يقتل كلاً من المكروفيلاريا microfilariae والديدان البالغة. وإن سبب الحمى، والصداع، والقهيم، والوعكة، والشرى، والقيء والمخيمات الربوية بعد الجرعة الأولى هو منتجات تحطيم

العدوى	الدواء	التعليق
الشُرَاطِيَّات (الشُرَاطِيَّات) Cestodes (tapeworm)		
شريطة البقر tapeworm = Beef	نيكلوزاميد niclosamide أو برازيكوانتيل	يشفي البرازيكوانتيل بجرعة مفردة.
الشُرَاطِيَّة العِزَاء Taenia seginata	praziquantel	
شريطة الخنزير pork tapeworm	نيكلوزاميد أو برازيكوانتيل	يشفي البرازيكوانتيل بجرعة مفردة
الشُرَاطِيَّة الوحيدة taenia solium	ألبندازول albandazole	علاج في المستشفى لأن الكيسات الميتة والمتفتنة قد تسبب وذمة دماغية
داء التكيُّسات المذنَّبة cysticercosis	أو برازيكوانتيل	
الشُرَاطِيَّة الوحيدة Teania solium	نيكلوزاميد أو برازيكوانتيل	
شريطة السمك Fish tapeworm		
= العوساء العريضة Diphyllbothrium latum		
الداء الحاداري Hydatid disease	ألبندازول albandazole	الجراحة لداء الكيسة القابل للجراحة
= داء المشوكات الحبيبية Echinococcus granulosus		
المسودات (المعوية) Nematotes (intestinal)		
داء الأسكاريس/الصَّفَر Ascariasis =	ليفاميزول levamisole، ميندازول	
الصَّفَر الحراطينسي Ascaris lumbricoides	ميرانتيل mebendazole، بيرانتيل piperazine، بيرانتيل pyrantel، بيرانتيل albandazole.	
الدودة الشصية hookworm - الأنكلوستوما		
الاثنا عشرية Ancylostoma duodenale	ميندازول mebendazole، بيرانتيل، أو ألبندازول	يتطلب مرضى فقر الدم استعمال الحديد.
الفتاكة الأمريكية Necator americans	ألبندازول albandazol	
داء الأسطوانيات strongyloidiasis الأسطوانية	تيابندازول tiabendazole أو إنفرميكتين	يُعَدُّ الألبندازول albandazole أفضل تحملاً كبديل.
البرازية Strongyloides stercoralis	إنفرميكتين infemectin	
السرمية/الأقصورة threadworm (الأقصورة)	ميرانتيل، ميندازول، ألبندازول أو أملاح السيمبرازين	
السرمية الدودية Enterobius vermicularis		
السوطاء Whipworm = المسلكة الشعرية الرأس	ميندازول أو ألبندازول	
Trihuris trichiura		
المسودات النسيجية		
داء حجرة الرقات الجلدي Cutaneous larva migrans	تيابندازول (موضعيًا للمسارات/الآثار المفردة)	غسل الكالامين calamine lotion لتفريج الأعراض.
الأنكلستوما البرازيلية؛ الأنكلستوما الكليبية Ancylostoma caninum	إنفرميكتين invermectin، ألبندازول أو	
الدودة الغينية Guinea worm، الثنية المدينية	تيابندازول فموي (للمسارات/الآثار المتعددة)	تفريج سريع للأعراض.
Dracunulus medinesis	ميترونيدازول، ميندازول	
داء الشعرينات Trichinellosis، = الشعرينة	ميندازول	قد يحتاج إلى الريدنيزولون لكبت الأعراض الأرجية والالتهابية
الحلزونية Trichinella spiralis	ثنائي إيثيل كاربامازين، ألبندازول أو ميندازول.	إن التصعيد المُتَرَتِّق للجرعة يُنْقِصُ التفاعلات الأرجية من الرقات الميتة؛ ويُكَبِّطُ الريدنيزولون الاستجابة الالتهابية في المرض العيني.
داء حجرة الرقات الحشوي Visceral lerva		
migrans؛ السهمية الكليبية Toxocara canis		
السهمية الحرة Toxocara cati		

داء الفيلاريا اللمفي lymphatic filariasis، الفخرية البكتروفتية <i>Wuchereria bancrofti</i> البروجية الملاوية <i>Brugia malayi</i> البروجية التيمورية <i>Brugia timori</i>	ثنائي إيثيل كاربامازين diethylcarbamazine	قد يسبب تحطيم الميكروفيلازية microfilaria تفاعلاً مناعياً (أنظر لاحقاً)
داء كلالية الذنب Onchocerciasis (العمى النهرى)، كلالية الذنب المتلوية <i>onchocera</i> <i>volvulus</i>	إفيرمكتين ivermectin	يشفى بجرعة واحدة. معالجة كبتية/تنشيطية suppressive؛ تمنع الجرعة المفردة السنوية مضاعفات هامة.
داء البهارسيا Schistosomiasis (المعوي) البهارسيا المنسوية <i>Schistosoma mansoni</i> البهارسيا اليابانية <i>Schistosoma japonicum</i> داء البهارسيا البولي البهارسيا الدموية <i>Schistosoma</i> <i>haematobium</i>	برازيكوانتيل	أوكسامنيكوين Oxamniquine فقط للبهارسيا المنسوية
المقنوبات Flukes (المعوية، الرئوية، الكبدية)	برازيكوانتيل	ميتريفونات Metriphonate فقط للبهارسيا الدموية الأبدال: نيكولوزاميد للمقنوبة المعوية، وبيشينول bithionol للمقنوبة الرئوية.

Bruce-Chwatt L J 1988 Three hundred and fifty years of the Peruvian fever bark. *British Medical Journal* 296: 1486

Burnham G 1998 Onchocerciasis. *Lancet* 351: 1341-1346

Carr A, Cooper D A 2000 Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 356: 1423-1430

Cohen J I 2000 Epstein-Barr virus infection. *New England Journal of Medicine* 343: 481-492

Couch R B 2000 Prevention and treatment of influenza. *New England Journal of Medicine* 343: 1778-1787

Croft A 2000 Malaria: prevention in travellers. *British Medical Journal* 321: 154-160

Flexner C 1998 HIV-protease inhibitors. *New England Journal of Medicine* 338: 1281-1292

Gilden D H et al 2000 Neurological complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *New England Journal of Medicine* 342: 635-645

Gubareva L V, Kaiser L, Hayden F G 2000 Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 355: 827-835

Hall C B 2001 Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *New England Journal of Medicine* 344: 1917-1928

Herwaldt B L 1999 Leishmaniasis. *Lancet* 354: 1191-1199

Hay J, Dutton G N 1995 Toxoplasma and the eye. *British Medical Journal* 310: 1021-1022

Lipman J, Saadia R 1997 Fungal infections in critically ill patients. *British Medical Journal* 315: 266-267

التيايندازول tiabendazole (المعروف سابقاً بالثيابندازول thiabendazole) يثبط الإنزيمات الخلوية للديدان الحساسة. وقد تحدث تفاعلات معدية معوية، عصبية، وفرط حساسية، وضرر كبدي وبيلة البلورات crystalluria.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

مصادر ويب عبر العالم *Word Wide Web resources*. يتضمن موقع الويب للمراكز الأمريكية للسيطرة والوقاية من الأمراض *American Centers for Disease Control and Prevention (CDC-P) website* (<http://www.cdc.gov/travel/>) يحتوي معلومات عالية الجودة ومعاصرة عن الوقاية من الأمراض العدوائية للمسافر وتشخيصها ومعالجتها. أما المصدر المعاصر الآخر فهو "ما يناسب السفر *Fit for travel*"، إتاحة عامة على موقع ويب للخدمات الصحية الوطنية NHS ويتيح معلومات حول صحة المسافرين للأشخاص المسافرين للخارج من المملكة المتحدة UK. (<http://www.fitfortravel.scot.nhs.uk/>)

المصادر المطبوعة

Balfour H H 1999 Antiviral drugs. *New England Journal of Medicine* 340: 1255-1268

- Weller I V D, Williams I G 2001 ABC of AIDS: antiretroviral drugs. *British Medical Journal* 322: 1410–1412
- Whitley R J, Roizman B 2001 Herpes simplex virus infections. *Lancet* 357: 1513–1518
- Winstanley P 1998 Malaria treatment. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 32: 203–207
- Zwi K, Soderlund N, Schneider H 2000 Cheaper antiretrovirals to treat AIDS in South Africa. *British Medical Journal* 320: 1551–1552
- Liu L X, Weller P F 1996 Antiparasitic drugs. *New England Journal of Medicine* 334: 1178–1184
- Murray H W et al 2000 Recent advances: tropical medicine. *British Medical Journal* 320: 490–494
- Piscitelli S C, Gallicano K D 2001 Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New England Journal of Medicine* 344: 984–996
- Sepkowitz K A 2001 AIDS—the first 20 years. *New England Journal of Medicine* 344: 1764–1772
- Stevens D A 1995 Coccidioidomycosis. *New England Journal of Medicine* 332: 1077–1082
- Weller I V D, Williams I G 2001 ABC of AIDS. Treatment of infections. *British Medical Journal* 322: 1350–1354

الالتهاب، التهاب المفاصل ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Inflammation, arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

مختلفة ومنتجات الخلايا، ويُؤمّر هنا بيان عام حول الفهم الحالي للعملية الالتهابية فقط. تُعدّ الاستجابة الالتهابية الطبيعية ضرورية لمواجهة العدوى وكجزء من آلية تصحيح الخُطام وإزالته بعد الضرر النسيجي. ويمكن للالتهاب أيضاً أن يسبب المرض، بسبب ضرر النسيج السليم. وقد يحدث ذلك عندما تكون الاستجابة مفرطة النشاط، أو تستلم فترة أطول من اللازم. إضافةً لمعرفتنا بامتلاك بعض الحالات لمكوّن التهابي غير مُدرّك سابقاً، ومثال ذلك، التصلّب العصيدي.

مسرد المختصرات	
سيكلو أوكسيجيناز	COX
مضادات التهاب غير ستيرويدية نوعية على COX-2	COXIB
دواء مضاد للروماتيزم مُعدّل للمرض.	DMARD
عامل نمو الأرومة الليفية.	FGF
العامل المنبه لمستعمرات البلاعم المُحيّية.	GM-CSF
العامل المنبه لمستعمرات البلاعم.	M-CSF
حمض هيدوبيروكسي إيكوزا تترا إنيك.	HPETE
إنترلوكين.	IL
لوكونترين.	LT
بروستاغلاندين.	PG
عامل نخر الورم.	TNF
ثرومبوكسان.	TX

المُلخَص

إنّ الشكاوى العضلية الهيكلية هي الثالثة من بين جميع استشارات الأطباء الممارسين العامين. تستعمل الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) على نطاق واسع وتُعدّ تأثيراتها المعديّة المعوية سبباً للوفيات التي تُقدّر بحوالي 1200 وفاة سنوياً في المملكة المتحدة. إنّ المكوّن الالتهابي المؤكّد حتى الآن معروف بحالات مرافقة مثل التصلّب العصيدي atherosclerosis. وعلى قدر فهم الآليات المعقدة المستبطنة في العملية الالتهابية، تتطوّر الطرق الجديدة في التأثير عليها، كالمعالجات الموجهة ضد السيتوكينات cytokines النوعية، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية النوعية على السيكلوأكسجيناز COX-2 وتدعى هذه الأدوية بالمجموعة (COXIBs).

- الالتهاب.
- التهاب المفاصل Arthritis.
- الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs).
- الأدوية المضادة للروماتيزم المُعدّلة للمرض.
- المعالجة الدوائية لالتهاب المفاصل.
- النقرس Gout.

الالتهاب Inflammation

أدركت الملامح السريرية للالتهاب منذ فترات قديمة بأنها تورّم swelling، واحمرار redness، وألم وحرارة. والآليات المستبطنة التي تُحدث هذه الأعراض معقدة، وتكتنف خلايا

الاستجابة الالتهابية

THE INFLAMMATORY RESPONSE

تحدث الاستجابة الالتهابية في النسيج ذات الأوعية vascularised استجابة للإصابة injury؛ تُعدّ جزءاً من الاستجابة المناعية الخلقية (اللاوعية). وتتطلب الاستجابات الالتهابية تفعيل الكريات البيضاء leukocytes: العدلات neutrophils، واليوزينات eosinophils، والأساسات basophils، والخلايا البدنية mast cells، والوحيدات monocytes واللمفاويات lymphocytes، على الرغم من عدم الحاجة لاكتشاف جميع أنماط الخلايا في النائية الالتهابية. فهاجر الخلايا من الدوران إلى منطقة الضرر النسيجي وتنشط.

وسائط الالتهاب Inflammatory mediators

تُطلق الكريات البيضاء في مقر الالتهاب مركبات تحسّن الاستجابة الالتهابية. ويُركّز الوصف التالي على السيوكينات cytokines والإيكوزانويدات eicosanoids (مُستقلّبات حمض الأراشيدونيك) لما لها من مقتضيات علاجية. ومع ذلك، فإن تعقيد الاستجابة، واكتشاف النظم الأخرى، يتضح بحال من الوسائط تتضمن:

منتجات المتممة complement، ولاسيما C3b وC5 وC9 (معقد مهاجمة الغشاء membrane attack complex)؛ والكينينات Kinins والبروتينات المتعلقة بها، والبراديكينين ومجموعة التماس (عوامل التخثر XI وXII، وسليفة الكاليكرين، ومولّد الكينين المرتفع الوزن الجزيئي)؛ وأكسيد النترية والأمينات الفعالة في الأوعية vasoactive (الهيستامين، والسيروتونين، والأدينوزين)؛ والأشكال النشيطة للأكسجين؛ والعامل المُفعّل للصفائح (PAF)؛ وإنزيمات البروتيناز (الكولاجيناز، والجيلاتيناز، والبروتيوغليكاناز).

السيوكينات Cytokines

إن السيوكينات ببتيدات تنظم نمو الخلية، وتمايزها وتفعيلها، ولبعضها قيمة علاجية:

- الإنترلوكينات تنتج بواسطة نوع من الخلايا بما فيها الخلايا النائية T cells، والوحيدات والبلاعم. يستخدم الإنترلوكين 2- المأشوب (aldesleukin) لعلاج سرطان الخلايا الكلوية

النقيلية metastatic والورم الميلانيني melanoma الخبيث. وقد يقوم الأنترلوكين 1- بدور في حالات مثل المتلازمة الإنتانية sepsis syndrome والتهاب المفاصل الروماتيزمي، ويُقدّم الإحصار الناجح لمستقبلته أسلوباً علاجياً لهذه الحالات.

- العوامل السامة للخلية cytotoxic factors تتضمن عامل نخر الورم (TNF) tumor necrosis factor المشابه للإنترلوكين 1-، وإن العوامل البيولوجية التي تحصر TNF، مثل، إتانرسبيت etanercept، وإنفليكسيماب infliximab تجد مكانها الآن بين الأدوية التي تُعدّل مسار مرض الروماتيزم (وداء كرون Crohn's disease، راجع الفصل 4).

- الإنترفيرونات Interferons تدعى بهذا الأسم لأنها وُجدت لتداخل interfere مع تنسج replication الفيروس الحي في المزرعة النسيجية. ويُستخدم الإنترفيرون ألفا interferon alfa في نوع من الحالات الورمية (راجع الجدول 3.30) وفي التهاب الكبد المزمن.

- العوامل المنبهة للمستعمرات colony-stimulating factors طُوّرت لمعالجة حالات قلة العدلات، مثل الفيلغراستيم filgrastim (العوامل المنبهة للمستعمرات المُحِبَّة المأشوب recombinant من البشر، G-CSF) والمولفغراموستين molgramostim (العامل المنبهة لمستعمرات البلاعم المُحِبَّة المأشوب من البشر، GM-CSF) (راجع الفصل 30).

الإيكوزانويدات Eicosanoids

يُطلق اسم الإيكوزانويدات (البروستاغلاندينات، الثرومبوكسانات، اللوكوترينات، الليبوكسينات lipoxins) على مجموعة الحموض الدهنية اللامشبعة ذات 20 ذرة كربون¹ والمشتقة على نحر رئيسي من حمض الأراشيدونيك في الجدران الخلوية. وعمرها قصير وهي قوية جداً وتتكون في كل نسيج من الجسم تقريباً. وتُكتنّف الإيكوزانويدات في معظم أنماط الالتهاب، وتستند معظم المعالجات المضادة للالتهاب الحالية إلى التداول مع تخليقها البيولوجي. وتظهر

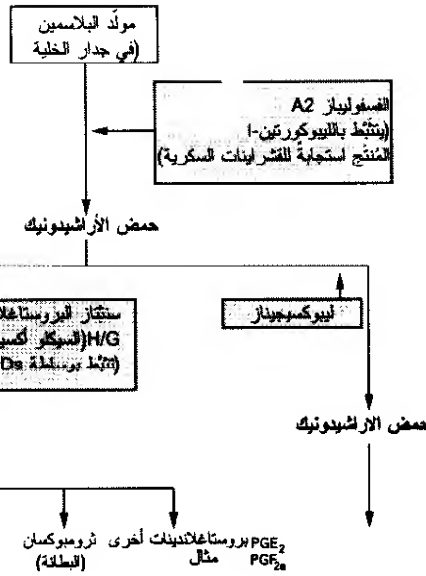
¹ الكلمة الإغريقية للرقم 20 هي إيكوزا eicosa، ومنها المصطلح إيكوزانويد eicosnoid.

مسارات تخليقها البيولوجي في (الشكل 1.15) وفيما يلي وصف مفصّل لها:

• يُخزّن حمض الأراشيدونيك Arachidonic acid على نحو رئيسي في الشحوم الفسفورية للجدران الخلوية، ويتحرك كثيراً بفعل الفسفوليپاز. تُمنع القشراينات السكرية glucocorticoids تكوين حمض الأراشيدونيك بتحريض تخليق عديد بيتيد تثبيطي يدعى ليبوكورتين-1 lipocortin-1؛ وإن القدرة على تثبيط التكوين التالي لكل من البروستاغلاندينات واللوكوترينينات، يشرح دور التأثير المضاد للالتهاب القوي للقشراينات السكرية gluco-corticoids (راجع الفصل 34، من أجل الأفعال الأخرى).

• يُستقلّب حمض الأراشيدونيك بعد ذلك بواسطة السيكلو أكسيجيناز (COX)، وتدعى أيضاً سنّاز البروستاغلاندين (PGH synthase/PGH)، التي تبذل الحموض الدهنية الخطيّة إلى بنى حلقية من البروستاغلاندينات. تعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) وتظهر تأثيراتها المضادة للالتهاب بتثبيط COX.

• توجد COX على نمطين مختلفين، COX-1 و COX-2. ويُعدّ الشكل الإسرّي COX-1 سائداً بنويّاً² (على الرغم من ازدياد فعاليته 2 - 4 مرات بتأثير منبهات الالتهاب)؛ يوجد في معظم النسيج، ولاسيما المعدة، والصفائح platelets والكليتين. يُعدّ COX-2 قابلاً للتحريض (10 - 20 مرة) بالمنبهات الالتهابية في كثير من الخلايا التي تتضمن البلاعم، والخلايا الزليلية synoviocytes، الخلايا الغضروفية chondrocytes، والأرومات الليفية والخلايا البطانية، وتركيز قليل فقط في المخاطية المعدية المعوية. وتختلف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs على نحو حاسم في تثبيطها النسبي للشكلين الإسرّيين isoforms COX، والتي أدّى تمييزها إلى تطوير مثبطات COX-2 الانتقائية. ولمثل هذه الأدوية آثار ضائرة أقلّ، ولاسيما على السبيل المعدي المعوي (راجع ما سيأتي).



الشكل 1.15: مسار التخليق البيولوجي للإيكوزانويدات (راجع النص من أجل الوصف). توجد البروستاغلاندينات فعلياً في جميع نُسج الجسم.

• يُستقلّب حمض الأراشيدونيك أيضاً بالليوكسيجيناز إلى حموض الهيدروبيروكسي المستقيمة السلسلة ثم إلى اللوكوترينينات leukotrienes التي تسبب زيادة النفاذية الوعائية، وتضييق الأوعية، والتقبّض القصبي، ولها فعالية جاذبة كيميائياً للكريات البيضاء leucocytes (ومن هنا جاء اسمها). وقد وُجِدَت مثبطات الليوكسيجيناز، ومثال ذلك، الزيلوتون zileuton والزافيرلوكاست zalirlukast مكانها في معالجة الربو (راجع الفصل 27).

• تُعدّ الليوكسينات lipoxins إيكوزانويدات مشتقة من الليوكسيجيناز، ربما تُنظّم الالتهاب هبوطاً في السبيل المعدي المعوي والأعضاء الأخرى. عناهضتها لتأثيرات عامل نخر الورم - الألفا TNF-α.

تقوم البروستاغلاندينات بعددٍ من الأدوار الفيزيولوجية الهامة عند الأصحاء، وهي:

- حماية السبيل المعدي المعوي (PGE₂ و PGI₂).
- الاستتباب الكلوي (PGE₂ و PGI₂).
- الاستتباب الوعائي (PGI₂ و TXA₂).

² تُنتج على نحو ثابت من قبل الخلية بغض النظر عن شروط نموها.

- وظيفة الرحم، إنغراس الجنين والولادة (PGF_2).
- تنظيم دورة النوم البقطة (PGD_2).
- درجة حرارة الجسم (PGE_2).

إن المظاهرات التخليفية للبروستاغلاندينات المستعملة في الطب هي:

- PGI_2 : الإيبوبروستينول *epoprostenol* (يُبط تكتس الصفائح، ويستخدم لدوران الدم خارج الجسم وفطر ضغط الدم الرئوي الأولي).
- PGE_1 : الألبروستاديل *alprostadil* (يستخدم للمحافظة على سالكية القناة الشريانية ductus arteriosus عند الولدان neonates المصابين بالعيوب القلبية الخلقية congenital، ومن أجل خلل وظيفة النعوظ erectile بحقنة في الجسم الكهفي للقضيب)؛ الميزوبروستول *misoprostol* (يستخدم للوقاية من القرحة الهضمية المترابطة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs)؛ الجيميبروست *gemeprost* (يستخدم كفرازج pessaries لتلين عنق الرحم وتوسيع القناة العنقية قبيل الشفط بالتخيلة vacum aspiration لإنهاء الحمل).
- PGE_2 : دينوبروستون *dinoprostone* (يستخدم كهلامه عنقية ومهبلية لتحريض الولادة ومن أجل الإجهاض العلاجي الآجل).
- $PGF_{2\alpha}$: دينوبروست *dinoprost* (لإنهاء الحمل).

المرض الالتهابي المزمن CHRONIC INFLAMMATORY DISEASE

تُعَدّ العمليات الإمرضية في كثير من الأمراض التهاباً مزمنًا؛ تُشاهد بعض هذه العمليات في (الجدول 1.15)، مجمعة مع رشائح infiltrates الخلايا الالتهابية السائدة. إن العوامل التي تسمح بتطور حالة الالتهاب المزمن، وإن كانت غير معروفة على نحو كامل بعد، لكن يُعتقد بأنها تتضمن تأهباً وراثياً وإستثارة بيئية، قد يكون فيروساً أو عاملاً معدياً آخر. ويحدث خلل التوازن في الاستجابة الالتهابية في كثير من هذه الشروط بسبب وجود زيادة من طلائع الوسائط الالتهابية وهذا مَلَمَحٌ لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، مرض الرئة الالتهابي (التهاب الأسناخ الرئوية المُليّف fibrosing alveolitis)، ومرض المعى الالتهابي (داء كرون). ويوضح الشكل 2.15 أنماط الخلايا السائدة وبعض طلائع السيتوكينات الالتهابية الرئيسية. حالما تنشط البلاعم، فإنها قد تُنظّم صعوداً upregulated بوساطة السيتوكينات التي تُطلقها (الإنترلوكين 8-IL، GM-CSF، M-CSF، وتدعى عروة الإفراز الذاتي autocrine loop). يُعَدّ $TNF-\alpha$ وIL-1 مُنظّمان صعوداً upregulators قويّان لعدة أنماط من الخلايا التي تتضمن الأرومات الليغية fibroblasts والخلايا التائية T cells. وقد يعمل $TNF-\alpha$ باكراً أكثر في الترتاب مقارنة مع السيتوكينات الأخرى وقد بُرهن على أنه هدف هام للمعالجة المضادة للسيتوكين anticytokine في التهاب المفاصل الروماتيزمي وداء كرون Crohn (راجع المعالجة المضادة لعامل النخر الورمي TNF فيما بعد). وقد توجد بعض المقادير الصغيرة من السيتوكينات المضادة للالتهاب (مثل IL-10 والأنترفيرون غاما γ -interferon)، وإن النتيجة هي الالتهاب لعدم كون النظام system متوازناً.

التهاب المفاصل Arthritis

يُعَدّ الفُصال العظمي osteoarthritis (منتشر في المملكة المتحدة بنسبة 23%) والتهاب المفاصل الروماتيزمي (1%) أكثر أنماط التهاب المفاصل شيوعاً في المملكة المتحدة. تتضمن الأنماط الأقل شيوعاً لالتهاب المفاصل الالتهابي: التهاب

الجدول 1.15: الأمراض ذات المكون الالتهابي المزمن.	
المرض الالتهابي	الخلية الالتهابية المُرشحة
متلازمة النائية التنفسية الحادة	العدلة Neutrophil
الربو	اليوزينية، الخلية التائية T cell، الوحيدة، الأسسة.
التصلب العصيدي	الخلية التائية، الوحيدة
التهاب كبيبات الكلى	الوحيدة، الخلية التائية، العدلة.
الداء المعوي الالتهابي	الوحيدة، العدلة، الخلية التائية، اليوزينية.
الفُصال العظمي	الوحيدة، العدلة
الصدفية Psoriasis	الخلية التائية، العدلة
التهاب المفاصل الروماتيزمي	الوحيدة، العدلة.
الساركويد Sarcoidosis	الخلية التائية، الوحيدة

التهاب المفاصل الإيتاني. ونورد فيما يلي وصفاً عن هذه الأدوية.

الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)

طَرَزُ الفَعْل MODE OF ACTION

على الرغم من الاختلاف البنيوي لأدوية هذا الصنف، فإنها تملك طرزاً شائعاً واحداً من الفعل وهو إحصار تخليق البروستاغلاندين. وتملك مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المتنوعة أفعالاً أخرى يمكن أن تسهم في الفروق بين هذه الأدوية وتتضمن: تثبيط إنزيمات الليوكسيجيناز (ديكلوفيناك diclofenac، إندوميثاسين)؛ إنتاج جذور فوق الأكاسيد superoxide وكُنْس scavenging فوق الأكاسيد؛ وتأثيرات على تكس العَدَلات والتصاقها، وعلى إنتاج السيوتكين واستقلاب الغضروف cartilage. ومع ذلك، ينعكس فعلها الرئيسي المثبط لتكوين البروستاغلاندين، على مجال من التأثيرات النافعة والضائرة التي تُظهرها هذه الأدوية. يمكن تصنيف مضادات التهاب غير الستيرويدية NSAIDs وفقاً لنوعيتها على COX كما يلي:

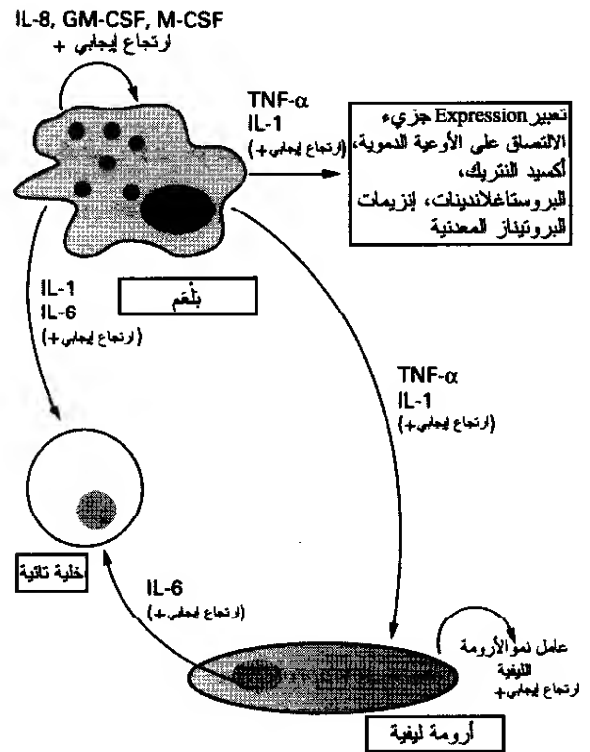
- المركبات الانتقائية COX-2، تفوق انتقائيتها في تثبيط COX-2، 5 مرات على الأقل بتثبيطها للأوكسيجيناز الحلقي COX-1. تتضمن المجموعة روفيكوكسب rofecoxib، سيليكوكسب celecoxib، ميلوكسيكام meloxicam، إيتودولاك etodolac و نابومتون nabumetone.

- المركبات غير الانتقائية على COX-2، تشمل جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى. تثبط هذه الأدوية COX-1 بقدر ما تثبط COX-2 أو حتى أكثر.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تتمتع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs كلها تقريباً من السبيل المعدي المعوي، ولا تميل للخضوع إلى الإزالة

المفاصل اليفعي المجهول السبب idiopathic؛ التهاب المفاصل الفقارية spondylarthritis (التهاب الفقار المقسط ankylosing spondylitis، متلازمة رايتير Reiter، التهاب المفاصل الصُدائي، التهاب المفاصل المصحوب بالداء المعوي الالتهابي) والتهاب المفاصل التفاعلي reactive المصحوب مع العدوى. تُعدّ آلام المفاصل (arthralgia) شائعة في أمراض أخرى عديدة، فعلى سبيل المثال أمراض النسيج الضام (الذئبة الحمامية المجموعية، وتصلب الجلد scleroderma)، وحالات الغدد الصم (نقص نشاط الدرق وفرط نشاط الدرق) والخبائث malignancies، ولكن لا يحدث عادةً التهاب المفصل وتضرره في هذه الأمراض.



الشكل 2.15: الخلايا الرئيسية والسيوتكينات الالتهابية في المرض الالتهابي المزمن.

الحالات المصحوبة مع البلورات، أي النقرس gout والنقرس الكاذب pseudogout ستدرس في هذا الفصل فيما بعد.

للأدوية مكان هام في معالجة أشكال التهاب المفاصل، وتلطيف الأعراض، وتعديل مسار المرض والشفاء في حالة

الصُّمَّة embolic strokes.

Prolongation of gestation إطالة الحمل والمخاض
and labour: إن تثبيط تخليق البروستاغلاندين بواسطة الرحم أثناء الولادة باستخدام الإندوميثاسين يُطيل المخاض labour.

Patency of the ductus سالكية القناة الشريانية
arteriosus: لَمَّا كانت البروستاغلاندينات تحافظ على هذه السالكية، فإن إعطاء الإندوميثاسين للطفل الوليد، (أي حديث الولادة) ذي القناة السالكة يمكن أن يسبب إغلاقها، مجنباً إياه الربط ligation الجراحي كبديل.

Primary dysmenorrhoea عسر الطمث الأولي
يستعمل حمض الميفاناميك mefenamic acid لإنقاص إنتاج البروستاغلاندينات من الرحم والتي تسبب فرط قلووية الرحم والألم.

تكتشف الآن جوانب إضافية للمنفعة الكامنة في مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، متضمنة الوقاية من خَرَفَ آلزهايمر Alzheimer's dementia والسرطانة القولونية المستقيمة colorectal carcinoma.

التفاعلات الضائرة ADVERSE RECTIONS

التأثيرات المعوية Gastrointestinal effects

يُعَدُّ ضرر المخاطية المعوية والمعوية أشيع أثر ضائر الذي ينجم عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. إن الوظيفة الفيزيولوجية للبروستاغلاندينات المخاطية mucosal هي الحماية الخلوية cytoprotective، بتثبيط إفراز الحمض، وتعزيز إفراز المخاط mucus. وتقوية مقاومة العائق المخاطي تجاه عودة انتشار الحمض من جوف المعدة إلى النسيج تحت المخاطية حيث يسبب الضرر. ويُزيل تثبيط تخليق البيولوجي للبروستاغلاندين هذه الحماية. ويحدث عسر الهضم indigestion، والقلس reflux المعدي المريئي، والتآكلات erosions، والقرحة الهضمية، والنزوف المعوية، والانثقاب perforation، وتقرح الأمعاء الدقيقة والكبيرة.

تقدّر مضاعفات القرحة الهضمية في المملكة المتحدة بحوالي 12000 في العام والوفيات منها 1200 وجميعها يُعزى إلى

بالمرور الأول (قبل المجموعي)، وترتبط كثيراً مع ألبومين البلازما وتمتلك حجوم توزّع صغيرة وتملأ قيم أعمارها النصفية $t_{1/2}$ في البلازما لتصنيفها إلى العمر النصفى القصير (1-5 ساعات) أو الطويل (10 - 60 ساعة). لا تعكس الفروق في العمر النصفى بالضرورة تناسباً مع أمد التأثير، لأن تراكيز الدواء الذروية peak والغورية trough عند مواقع تأثيرها المقصودة في السائل الزلالي (المفصل) في تجريع dosing حالة الثبات، تكون أقل بكثير من تلك التراكيز في البلازما. تُعدّ معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs أدوية حمضية ضعيفة تتوضع على نحو تفضيلي في النسيج الزلالي للمفاصل الملتته (راجع فرضية تقاسم الباهاء pH partition hypothesis، الفصل 7).

الاستعمالات USES

سُيُشرح المجال الواسع للاستعمالات المعترف بها فيما بعد، تتوافر بعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs "بدون قيد" في المملكة المتحدة (بدون وصفة)، وهذا اعتراف بمستوى مأمونيته المرتفع.

التسكين Analgesia: تعد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs فعالة للألم الخفيف الشدة إلى المعتدل ويتضمن ألم العضلات الهيكلية، والألم بعد العمليات الجراحية، وآلام المفاصل العظمية والالتهابية؛ تمتلك ميزة بعدم تسببها للاعتماد، على النقيض من الأفيونات opioids (ولكن راجع الاعتلال الكلوي بالمسكنات).

الفعل المضاد للالتهاب Anti-inflammatory: ويستعمل ذلك في جميع أنماط التهاب المفاصل، والحالات العضلية الهيكلية والتهاب التامور pericarditis.

الفعل المضاد للحمى Antipyretic action: يُحصَر تخليق البروستاغلاندين المُحرَّض بالسيتوكين في الوطاء، وهكذا تنخفض الحمى.

الفعل المضاد للصفيحات Antiplatelet function: يُستطبّ الأسبرين للمعالجة أو للوقاية من احتشاء عضل القلب، والهجمات الإقفارية ischaemic الحادة والسكتات

الستيرويدات NSAIDs بالتوليف مع الميزوبروستول، ومثال ذلك، ديكلوفيناك مع ميزوبروستول (Arthrotec) ونابروكسين مع ميزوبروستول (Napratec). وقد عانى بعض المرضى من ألم البطن والإسهال من مُكوّن الميزوبروستول.

وقد يحدث تقرُّح ulceration وتضيق في الأمعاء الدقيقة بسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويوجد فقدان حفي للدم، والإسهال وسوء الامتصاص عند بعض المرضى، أي المتلازمة السريرية غير القابلة للتمييز عن داء كرون.

Renal effects التأثيرات الكلوية

ينقص الجريان الدموي الكلوي بسبب تثبيط تخليق البروستاغلاندينات الكلوية الموسعة للأوعية؛ النتيجة هي احتباس الصوديوم والسائل وإمكانية ارتفاع ضغط الدم الشرياني. قد يحدث فشل كلوي عندما يعتمد الترشيح الكلبي على فعل البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية، مثال ذلك، عند المسنين، والمصابين بالمرض الكلوي الموجود سابقاً، وتشمع (تليف) الكبد، وفشل القلب، أو مع المعالجة المدرة للبول الكافية لانخفاض الحجم داخل الرعائي.

Analgesic nephropathy اعتلال الكلية بالمسكنات

يسبب مزيج مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs (أكثر من الأدوية إفرادياً) المأخوذ على نحو متكرر ضرراً كلوياً وخيماً وواضحاً ومتعدياً العكس غالباً، والتهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis ونخر الخليمات الكلوي renal papillary necrosis والفشل الكلوي الحاد؛ يبدو أن سبب هذه التأثيرات جزئياً على الأقل هو الإقفار ischaemia بسبب تثبيط تكوين البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية المنتجة موضعياً. وتعدّ الحالة أشيع عند الأشخاص الذين يتناولون جرعات مرتفعة وعلى مدى سنوات كالروماتيزم الزمن الوخيم والمصابين بالإضطراب الشخصي. وفي حين يبدو أن اعتلال الكلية بالمسكنات يتصاحب مع سوء الاستعمال الطويل الأمد لمزيج من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، فإن البيّنة القوية على أن الفيناسيتين phenacetin

استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs³. وتتعلّق السميّة بالنجاعة المضادة للالتهاب. رُتّب تحليل ميتا لحوالي 12 دراسة وبائية ذات شاهد، مركبات مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الشائعة وفقاً لميلها إلى إحداث مضاعفات معدية معوية⁴. وقد تصاحب الآزابرولازون azapropazone، والبيروكسيكام، والكيثوبروفين والاندوميثاسين مع اختطار مرتفع (وكان للآزابرولازون مِثْلٌ لإحداث مثل هذه الآثار الضائرة تفوق 9.2 مرة الجرعة المنخفضة للإيبوبروفين).

ويبدو أن بيّنة التجربة السريرية عموماً تدعم نظرية أن مشبطات COX-2 الانتقائية فعالة بقدر فعالية المركبات غير الانتقائية على COX-2 ولكن الآثار الضائرة أقل مع الانتقائية؛ فمثلاً يُعدّ تحمل الميلوكسيكام meloxicam أفضل من الديكلوفيناك أو البيروكسيكام^{5,6}. وكان الاختطار النسبي للتأثيرات المعدية المعوية الخيمة (القرحات الهضمية النازفة) بسبب الروفيكوكسيب rofecoxib (انتقائي على COX-2) 0.51 مقارنةً مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs التقليدية⁷. ولا تزال الأدوية الانتقائية على COX-2 تتصاحب مع أعراض عسر هضم قوية (عسر الهضم، وحرقة الفؤاد heartburn)، وقد تشجّ هذه التأثيرات عن تثبيط التأثير المحصّن للـ COX-2 المُعبّر expressed عنها بنويّاً في المعدة.

وفي الممارسة، لا يتحمل قلة من المرضى جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. قد ينتفعون من إعطائها بالمشاركة CO-administration مع مثبط مضخة البروتون proton pump inhibitor، أو مُحَصّر مستقبلات - الهيستامين H₂ أو مضاهي البروستاغلاندين، ميزوبروستول misoprostol. ولمواجهة هذه المشكلة وُجِدَت بعض مضادات الالتهاب غير

³ Hawkey CJ 1996 Scandinavian of Gastroenterology 220:124-127, 221:23-24 (Suppl).

⁴ Henry D et al 1996 British Medical Journal 312:1563

⁵ Hawkey CJ et al 1998 British of Rheumatology 37:937

⁶ Dequeker J et al 1998 British Journal of Rheumatology 37:946

⁷ Langman M J et al 1999 Journal of the American Medical Association 282:1929

كان مسؤولاً على نحو خاص جعلت هذا الدواء مُستبعداً⁸.

الكيميائية الإفرادية لاحقاً.

التأثيرات الجلدية Cutaneous effects

يحدث الشرى، والتهاب الأنف الوخيم والربو عند الأفراد المستعدين، ومثال ذلك، المصابين بداء السلالات الأنفية nasal polyposis، والمعرضين لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وعلى نحو ملحوظ الأسبرين؛ وقد تكتنف الآلية تثبيطاً لتخليق البروستاغلاندينات الموسعة للقصبات، وعلى نحو ملحوظ PGE₂ (راجع التفاعلات الأرجية الكاذبة Pseudoallergic reactions، الفصل 8). وتتضمن التأثيرات الأخرى على الجلد، التحسس الضوئي Photosensitivity، والحمامى المتعددة الأشكال، والشرى، وتقشر الأنسجة الممتوتة البشرية السام toxic epidermal necrolysis.

تتضمن التأثيرات العامة الأخرى، الركود الصفراوي cholestasis، والسمية الخلوية الكبدية، وقلة الصفائح، وقلة العدلات، وعدم تنسج الكريات الحمراء، وفقر الدم الانحلالي. وقد تقل الإباضة أو تتأجل (قابلة للعكس).

وسبق وصف التفاعلات الضائرة التي قد تتعلق بأصناف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs

⁸ أثناء جائحة النزلة الوافدة عام 1918، وصَفَ طبيب مُصنِّع كبير في بلدة سويدية مسحوقاً مضاداً للحمى يحتوي الفيناسيتين phenacetin، والفينازون phenazone (كلاهما NSAIDs) والكافيين. واعتقد الناجون من الوباء أنهم شعروا بزيادة لياقتهم وبعودة نشاطهم أثناء النقاهة عندما أخذوا المسحوق فاستمروا بتناوله بعد الشفاء. زادت الإستهلاك، حتى اعتقدت العديد من العائلات بعدم إمكانية بدء اليوم بدون هذا المسحوق. وغالباً ما كانت تُقدَّم مضمومات مُغلَّفة من هذا المسحوق وعلى نحو جذاب كهدايا عيد الميلاد. زادت الوفيات بسبب القصور الكلوي في "بلدة الفيناسيتين"، ولم تزد في البلدان السويدية المماثلة، وكانت الزيادة في العقد 1952-61 نحو 3 أضعاف. ولقد قاوم عمال المصنع استقصاء هذا الشأن لدرجة حصول إحراق مُنظَّم لورق الاستبيان questionnaire حول تناول المسحوق. وقد اكتُشِفَ بالفعل أن معظم الذين استعملوا المسحوق، لم يستعملوها بسبب الألم، ولكن للمحافظة على سرعة العمل، بسبب "العادة habit"، أو لإزالة التعب fatigue (ربما يرجع هذا التأثير إلى الكافيين). إن زيادة معدل الوفيات جعلت المستهلكين يدركون على نحو فعلي أهمية الموضوع، ويُحدِّد إنجاز شيء كهذا نحو تدخين التبغ أو شرب الكحول (Grimlund K1964 Acta Medica Scandinavica 174: suppl. 405).

التأثيرات INTERACTIONS

تُقدَّم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs نطاقاً من التأثير، من خلال آليات ديناميكية دوائية وحرائكية مختلفة، مع:

- مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين ACE inhibitors ومُنَاهِضَات الأَنْجِيوتنسين II: هناك اختطار الخلل الكلوي وفرط بوتاسيوم الدم.

- مضادات المكروب الكينولونية: قد تحدث الاختلاجات عندما تعطى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بالمشاركة معها.

- العوامل المضادة للتخثر (الوافارين) والمضادة للصفائح (التيكلوپيدين ticlopidine، والكلوبيدوغريل clopidogrel): إن التصاق الصفائح المنقوص وضرر السبيل المعدي المعوي بسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs يزيد اختطار النزف الهضمي (وعلى نحو ملحوظ مع الأزابروازون azapropazone). يثبط الفينيل بوتازون وربما الأزابروازون استقلاب الوافارين مما يزيد تأثيره.

- مضادات السكري Antidiabetics: يثبط الأزابروازون والفينيل بوتازون استقلاب السلفونيل يوريا الخافضة لسكر الدم، مما يزيد شدة التأثير وأمدّه.

- مضادات الصرع: يثبط الأزابروازون والفينيل بوتازون استقلاب الفينيتوين وفالبروات الصوديوم مما يزيد اختطار سميّتها.

- مضاد الفطريات: يرفع الفلوكونازول التركيز البلازمي للسلييكوكسيب celecoxib، وهذا الاختطار يزيد سميّته.

- مضادات فرط ضغط الدم: تنقُص فعاليتها بسبب احتباس الصوديوم بواسطة تثبيط تكوين البروستاغلاندين الكلوي.

- مضادات الفيروسات: قد يرفع الريتونافير ritonavir التركيز البلازمي للبيروكسيكام؛ قد تزيد NSAIDs السمية الدموية للزيتوفودين.

- السمكوسورين: يُستثار التأثير السام للكلية بواسطة

الآثار الضائرة ADVERSE EFFECTS

ثمة بيان عام حول تأثيرات مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs غير المرغوبة في الفصل 15. إضافة لذلك، يظهر أدناه التفاعلات الضائرة التي تبدو ضمن أصناف كيميائية معينة، مع التعليقات على بعض الأدوية أفرادياً.

الباراسيتامول Paracetamol راجع ما سيأتي.

حمض الساليسيليك Salicylic acids راجع الأسيرين، لاحقاً.

حمض الأسيتيك Acetic acids. قد يسبب الإندوميثاسين احتباساً دائماً للملح والسائل. ويُعد الصداع شائعاً، وغالباً ما يشابه الشقيقة migraine، ويُعزى إلى الودمة المخية؛ يمكن الحدّ منه بالبدء بجرعة منخفضة وزيادتها تدريجياً. يحدث القيء، والدوخة، والرنح ataxia. تحدث تفاعلات أرجية وهناك تفاعلية متصالبة crossreactivity مع الأسيرين. قد يستثير الإندوميثاسين المرض الكلوي الموجود سابقاً. ويُفضّل تجنّب أدوية هذه المجموعة عندما يوجد مرض معدي معوي، أو كلوي أو مرض في الجهاز العصبي المركزي أو عند وجود عدوى. وعلى نحو غير اعتيادي، قد تكون الآثار الضائرة على الكلية للسولينداك sulindac أقل حدوثاً من بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، إذ لا يبدو المستقلب الفعال (السلفيد sulphide) للسولينداك متبطاً لتخليق البروستاغلاندين الكلوي.

حمض الفيناميك Fenamic acid. إن الآثار الضائرة الرئيسية لحمض الميفيناميك mefenamic acid هي الإسهال، وعدم ارتياح أعلى البطن، والقرحة الهضمية وفقر الدم الانحلالي. قد يُطوّر المرضى المسنون المتناولون لحمض الميفيناميك فشلاً كلوياً غير قليل البول nonoliguric ولاسيما عندما يصابون بالجفاف dehydrated، مثلاً عند الإسهال؛ ينبغي تجنب الدواء أو استخدامه بحذر عند المسنين.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs.

• الأدوية السامة للخلايا cytotoxics: يُنقّص الإطراح النبسي الكلوي للميثوتريكسات بالتنافس مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، مع اختطار سمية الميثوتريكسات (يجب إعطاء جرعة منخفضة من الميثوتريكسات أسبوعياً من هذا الخطر).

• مدرات البول: تسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs احتباس الصوديوم وتُثَقِّص النجاعة المدرة للبول والمضادة لفرط ضغط الدم؛ واختطار فرط بوتاسيوم الدم مع مدرات البول المُستَبَقَّة للبولتاسيوم؛ زيادة اختطار السمية الكلوية (مع الإندوميثاسين، والكيثوريلاك).

• الليثيوم: توجّل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs إطراح الليثيوم من الكلية وقد تسبب الانسجام بالليثيوم.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أفرادياً

Individual NSAIDs

تُظهر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المتاحة حالياً نوعاً من البنى الجزئية وتُصنّف عادةً بحسب تصنيفها الكيميائي. على كل حال فإن التجارب السريرية في التهاب المفاصل الروماتيزمي والفصال العظمي osteoarthritis قلما تجذّ فروقاً ملموسة في الاستجابة للجرعات الوسطية من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مهما كانت بنيتها، وهذا يَعْكِس بدون شك طرُز عملها الشائع. يستجيب نحو 60% من المرضى إلى أي مركب من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويستجيب كثير ممن تبقى إلى دواء من مجموعة أخرى. مع ذلك، يستخدم التصنيف البنيوي (الكيميائي) هنا لأنه يقدّم إطاراً منطقياً؛ أكثر من ذلك، تميل الشاكلات profiles السمية النوعية أيضاً إلى علاقتها بالمجموعة الكيميائية (انظر ما سيأتي). توجد مُعطيات مُلَخَّصة حول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المرخصة في المملكة المتحدة في (الجدول 2.15).

الجدول 2.15: الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية المرخصة في المملكة المتحدة.

الصفة الكيميائية	الاسم الجنييس	المركب	العمر النصفى	جرعة البالغ العادية
بارا-أمينوفينول	باراسيتامول	أسيتامينوفين acetaminophen	2 ساعة	1 غرام أربع مرات يومياً
حمض الساليسيليك	أسبرين	حمض أسيتيل الساليسيليك	15 دقيقة	300-900 ملي غرام. كمية كافية في اليوم أقصاها 4 غرام يومياً.
	ديفلوزينال diflusal	سالييلات	7-15 ساعة	500-1000 ملي غرام يومياً بجرعة أو جرعتين
حمض الأسيتيك	بنوريلات benorilate	إستر السالييلات - باراسيتامول إندول	4 ساعات	1.5 غرام كمية كافية في اليوم بدنياً 50 - 70 ملي غرام يومياً على 1 أو 2 جرعة، أعظمية 200 ملي غرام يومياً.
	أسيميتاسين acemetacin	إندول	3 ساعات	60 ملي غرام مرتان يومياً أو ثلاث مرات
	سولينداك sulindac	إندين indene	8 ساعات	200 ملي غرام مرتان يومياً
	ديكلوفيناك الصوديوم	حمض الفينيل أسيتيك	2 ساعة	75-150 ملي غرام يومياً على جرعتين مقسمتين.
	إيتودولاك etodolac	برانو كار بوكسيت pyranocarboxate	7 ساعات	600 ملي غرام جرعة مفردة
	كيتورولاك	كيتورولاك تروميترول ketorolac trometrol	5 ساعات	
حمض الفيناميك	حمض الميفاناميك	فينامات fenamate	3 ساعات	500 ملي غرام ثلاث مرات في اليوم.
fenamic acid	mefanamic acid			
حمض البروبيونيك	إيبوبروفين ibuprofen	حمض البروبيونيك	2 ساعة	1.6 - 2.4 غرام يومياً بعدة جرعات.
propionic acids				
	فينبوفين fenbufen	حمض البروبيونيك	10 ساعات	300 ملي غرام صباحاً و 600 ملي غرام ليلاً، أو 450 ملي غرام مرتين يومياً.
	فينوبروفين fenoprofen	حمض البروبيونيك	3 ساعات	300-600 ملي غرام ثلاث مرات في اليوم أو كمية كافية أقصاها 3 غرام يومياً.
	فلوربيروفين flurbiprofen	حمض البروبيونيك	4 ساعات	150 - 200 ملي غرام يومياً على جرعات مجزأة، أقصاها 300 ملي غرام يومياً.
	كيتوبروفين ketoprofen	حمض البروبيونيك	1 ساعة	100-200 ملي غرام على 2-4 جرعات مجزأة.
	نابروكسين naproxen	حمض البروبيونيك	14 ساعة	250-500 ملي غرام مرتين يومياً.
	حمض التيابروفينيك tiaprofenic acid	حمض البروبيونيك	2 ساعة	600 ملي غرام مجزأة على 2-3 جرعات.

الجدول 2.15: (يتبع)

الصفة الكيميائية	الاسم الجنس	المركب	العمر النصفى	جرعة البالغ العادية
حمض الإنوليك	بيروكسيكام piroxicam	أو كسيكام oxicam	45 ساعة	20 ملي غرام مرة يومياً
Enolic acids	ميلوكسيكام meloxicam	أو كسيكام	20 ساعة	7.5-15 ملي غرام مرة يومياً.
	تينوكسيكام tenoxicam	أو كسيكام	72 ساعة	20 ملي غرام مرة في اليوم
	آزابروبازون azapropazone	بنزوتريازون benzotriazone	18 ساعة	1.2 غرام يومياً بحزاة على جرعتين أو 4 جرعات.
	فينيل بوتازون	بيرازون pyrazone	72 ساعة	
الأدوية غير الحمضية	نابومتون nabumetone	نافثيل ألكانون naphthylalkanon	22 ساعة	1 غرام ليلاً، إضافة إلى 500 ملي غرام - 1 غرام مرة يومياً، عند الضرورة.
	سيليكوكسيب celecoxib	كوكسيب coxib	10 ساعات	200-400 ملي غرام يومياً في جرعات بحزاة.
	أسيكلوفيناك aceclofenac	حمض فينيل أسيتوكسي أسيتيك phenylacetoxycetic acid	4 ساعات	100 ملي غرام مرتين في اليوم
	روفيكوكسيب rofecoxib	كوكسيب coxib	17 ساعة	12.5 - 25 ملي غرام/فم

الأدوية اللاحمضية Nonacidic drugs. ترتبط مجموعة الكوكسيب COXIBs مع آثار ضائرة معدية معوية أقل، ولكن الشاكلة profile العامة لباقي الآثار الضائرة لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs هي ذاتها. وتُعدّ احتمالية ترابط مجموعة COXIBs مع زيادة إختطار الأحداث القلبية الرعائية الختارية موضوعاً لدراسات التيقظ الدوائي pharmacovigilance. ستقدم المعطيات المكثفة أكثر حول الباراسيتامول والأسبرين فيما بعد، بسبب الأهمية والاستعمال الواسع لهذه الأدوية.

الباراسيتامول (أسيتامينوفين) (بانادول)

PARACETMOL (ACETAMINOPHEN)
(PANADOL)

يمكن بيع هذا المُسكّن المنزلي والمضاد للحمى للبالغين والأطفال بدون وصفة في المملكة المتحدة. وهو المستقلب الرئيسي للفيناسيتين المُستبعد الآن (راجع الفصل 15). وتُعدّ نجاعته المُسكّنة معادلة للأسبرين ولكن لجرعته العلاجية تأثيرات مضادة للالتهاب ضعيفة (وكثيراً ما لا يُصنّف كأحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لأن الباراسيتامول يثبط تخليق البروستاغلاندين في الدماغ وفي

حمض البروبيونيك Propionic acids. إن الميزة الرئيسية لأدوية هذه المجموعة هي انخفاض وقوع الآثار الضائرة ولاسيماً في السبيل المعدي المعوي، ولاسيماً مع الإيبوبروفين في جرعته المنخفضة. وما عدا ذلك، فقد يحدث عدم ارتياح شرسوفي epigastric، وتفعيل القرحة الهضمية والنسرف. تتضمن التأثيرات الأخرى آلام الرأس headaches، والدوخة، والحمى والطفح rashes.

حمض الإنوليك Enolic acids. لاحظ العمر النصفى الطويل لكل دواء من هذه المجموعة عموماً، ومن ثم، الزمن المتوقع للوصول إلى حالة الثبات ($5 \times$ العمر النصفى). إن الآثار الضائرة هي تلك المتوقعة من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs عموماً، وتبدو الشكاوى المعدية المعوية وفي الجهاز العصبي المركزي هي الأشيع وتُعدّ التفاعلات السامة كثيرة مع الآزابروبازون azapropazone الذي ينبغي استخدامه فقط في التهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب الفقار المُقسط والنقرس الحاد عندما تفشل الأدوية الأخرى. وتُعدّ الفينيل بوتازون ساماً نسبياً أيضاً (معدياً معوياً، وكبدياً، وكلوياً، وعلى نقي العظم)؛ ونادراً ما يُستطبّ باستثناء التهاب الفقار المُقسط تحت الإشراف التخصصي.

واحدة، وهي حوالي ضعفان ونصف من الجرعة السريرية اليومية القصوى الموصى بها. وإن المرضى ذوي الاختطار الخاص هم:

- الذين تُحَرِّضُ إنزيماتهم بسبب الأدوية أو الكحول بحيث تُكوِّنُ التَّظْمُ الكبدية والكلوية مركب NABQI أكثر.
- الذين تسوء تغذيتهم (معاقة الكحول المزمنة، اضطراب الأكل، عدوى HIV) إلى مدى استنفاد التَّظْمُ الكبدية والكلوية من الغلوتاثيون الذي يقترن مع NABQI (راجع ما سبق).

تُفضَّلُ النسبة الطبيعية الدولية INR (لزمن البروثرومين) على البيليروبين وإنزيمات الكبد كراصدٍ لِضَرَرِ الكبد، ومن الأفضل تقييم الخلل الكلوي من خلال كرياتينين البلازما مقارنةً مع اليوريا urea (التي تُستَقَلَّبُ بالكبد). لا تظهر العلامات السريرية (اليرقان، وألم البطن، والإيلام الكبدي) قبل مضي 24 - 48 ساعة على فرط الجرعة overdose وعندما يحدث فشل الكبد فإنه يحدث بين الأيام 2 و7 بعد فرط الجرعة. ولا بدُّ من تذكُّر هذا التأجيل بسبب إمكانية إنقاذ حياة التسممين بالفعل الإستباقي الفعال فقط (راجع ما سيأتي). يُعدُّ التركيز البلازمي للباراسيتامول ذا قيمة تكهنية؛ فعندما يقع فوق المخطط نصف اللوغارمي الذي يصل النقاط بين 200 ميلي غرام/لتر (1.32 ملي مول/لتر) عند 4 ساعات بعد الابتلاع ingestion إلى 50 ميلي غرام/لتر (0.33 ملي مول/لتر) عند 12 ساعة، فإن الضرر الكبدى الخطير يكون ممكناً. يتعرض المرضى المُحَرَّضَةُ إنزيماتهم أو السببي التغذية (راجع ما سيأتي) للاختطار عند 50% من هذه التراكيز البلازمية (ولا يعوَّل على التراكيز البلازمية المقاسة قبل 4 ساعات بسبب عدم اكتمال الامتصاص).

تستعمل المبادئ العامة لتحديد امتصاص الدواء (الفصل 9) عندما يُشاهد المريض في خلال 4 ساعات. ويُعدُّ الفحم المُنشَّط فعالاً فموياً، ولكن يجب أن يراعى قرار استعماله قدرته على ربط الدرياق antidote الفموي (ميثيونين methionine). وتوجَّه المعالجة النوعية إلى إعاضة مخزون غلوتاثيون الكبد الذي يتولَّف مع مقدار من المستقلَّب السام

الباراسيتامول يثبط تخليق البروستاغلاندين في الدماغ وفي المحيط ولكن بصعوبة؛ لا يؤثر على وظيفة الصفائح. يُعدُّ الباراسيتامول فعالاً في الألم الخفيف والمعتدل كالصداع وألم عسر الطمث وهو مفيد أيضاً عند المرضى الذين ينبغي أن يتجنبوا الأسبرين بسبب عدم التحمّل المعدي، والميل إلى النزف أو الأرحية، أو لأن عمرهم دون الثانية عشر > 12 عاماً.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُمَصَّر

الباراسيتامول جيداً (العمر النصفى 2 ساعة) من السبيل الهضمي وتزال فعاليته في الكبد على نحو رئيسي بالاقتران على شكل غلوكورونيد وسلفات. وتتشكَّل أيضاً مُستقلَّبات أصغرية للباراسيتامول أحدها ناتج أكسدة، وهو N-أسيتيل - بارا - بنزوكينون إيمين N-acetyl-P-benzoquinonei-mine (NABQI)، الذي يُعدُّ متفاعلاً كيميائياً شديداً. تصبح هذه المادة عديمة الأذى على نحو طبيعي بالاقتران مع الغلوتاثيون glutathione. ولكن إمداد الغلوتاثيون الكبدى محدود وعندما يكون مقدار NABQI المتكوَّن أكبر من الغلوتاثيون المتاح، فإن زيادة المستقلَّب تؤكسد مجموعات الثيول (-SH) للإنزيمات الهامة، مما يُسبِّب موت الخلية. وهذا يشرح السبب في أن الدواء المأمون طبيعياً يمكن أن يسبب نخرًا كبدياً وكلوياً في فرط الجرعة overdose (تحتوي الكلتيان أيضاً الإنزيمات المؤكسدة للدواء).

الجرعة Dose. الجرعة الفموية هي 0.5 إلى 1 غرام كل 4 - 6 ساعات، وأما الجرعة القصوى فهي 4 غرام يومياً.

الآثار الضائرة Adverse effects. يمكن تحمل الباراسيتامول جيداً في المعدة عادةً بسبب كون تثبيط تخليق البروستاغلاندين ضعيفاً محيطياً؛ وكثيراً ما تحدث تفاعلات أرحية وطَفَح جلدي. وقد يوهب الاستخدام اليومي الطويل الأمد وبجرعة عالية لحدوث مرض كلوي مزمن.

فرط الجرعة الحاد Acute overdose. يمكن أن يحدث ضَرَرٌ خلوي كبدى وخيم ونخر نبيسي كلوي بسبب تناول 150 ميلي غرام/كيلو غرام (حوالي 10 أو 20 قرص) بجرعة

(Pameton)، حيث يؤكد محتوى الميثيونين على المحافظة على تراكيز الغلوتاثيون الكيدي عند استخدام الدواء في الجرعة العلاجية (وفرط الجرعة). ولكن مشكلة التأكيد على هذا الاستعمال على الناس الذين قد ينتفعون من مثل هذه الوقاية لم تُحلّ بعد، لأن الباراسيتامول يُباع مباشرة للعموم وإن المستحضر المسجل الملكية المذكور أغلى بكثير من الباراسيتامول الشائع. والمسألة الأبسط، أنه يبدو أن إنقاص حجم العبوة pack-size التي يُباع فيها الباراسيتامول للعموم، يُنقص من استعمال الباراسيتامول كوسيلة للإضرار المتعمد بالنفس.⁹

الأسبرين (حمض أسيتيل الساليسيليك)

ASPIRIN (ACETYL SALICYLIC ACID)

أدخل الأسبرين (حمض أسيتيل الساليسيليك عام 1899؛ وهو أشيع شكل تُؤخذ به الساليسيلات. يحتوي لحاء شجرة الصفاف (*Salix*) مادة ساليسين salicin الذي يُشتق منها حمض الساليسيليك؛ استخدم للحمّيات في القرن الثامن عشر كبديل رخيص للثمن للحاء الكينا (كينين) المستورد.

طرز الفعل Made of action. يُعدّ حمض أسيتيل الساليسيليك فريداً بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لأنه يثبط COX على نحو متعذر العكس irreversibly بأسيتلة acylating المقر الفعال للإنزيم، مما يمنع تكوين منتجات تتضمن الثرومبوكسان، والبروستاسيكلين والبروستاغلاندينات الأخرى، إلى أن تُحلّق زيادة من COX. يُماه حمض أسيتيل الساليسيليك سريعاً إلى حمض الساليسيليك في البلازما. ولحمض الساليسيليك فعل مضاد للالتهاب أيضاً، ولكنه يُظهر تأثيرات إضافية هامة على التنفس، والاستقلاب المتوسط وتوازن الحمض - الأساس، ويُعدّ مُهيجاً irritant قوياً للمعدة.

إن الأفعال المضادة للالتهاب، والمضادة للحمى والمسكنة للأسبرين هي أفعال تمتلكها مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs عامة (راجع ما سبق). وإن الأفعال

المتوافرة للأذى ويُنتهيه. لا يمكن استعمال الغلوتاثيون نفسه لأنه ينفذ إلى الخلايا على نحو ضعيف، ولكن N-أسيتيل سيستئين (NAC) (Parvlex) والميثيونين فعالان لكونهما طلائع لتخليق الغلوتاثيون. ويُعدّ NAC أكثر فعالية لأن تحويله إلى غلوتاثيون يتطلب إنزيمات أقل؛ ويُعطى أيضاً بالتسريب الوريدي، وهذه ميزة إذا كان المريض يتقيأ. ويمكن استعمال الميثيونين methionine وحده لبدء المعالجة عندما لا تتوفر تسهيلات تسريب NAC عاجلاً.

إن تأسيس مثل هذه المعالجة الباكورة هو الأفضل وينبغي البدء بها عندما:

- يكون تقدير ما تناوله المريض أكثر من 150 ميلي غرام/كيلو غرام، وبدون انتظار قياس التركيز البلازمي.
- عندما يشير التركيز البلازمي إلى أرجحية الضرر الكبدي (راجع ما سبق).
- وجود أي ارتياب حول المقدار المأخوذ أو توقيته.

يُعطى NAC بالوريد 150 ميلي غرام/كيلو غرام في الدكستروز 5% (200 مل) على مدى 15 دقيقة؛ ومن ثمّ 50 ميلي غرام/كيلو غرام في الدكستروز 5% (500 مل) على مدى 4 ساعات؛ ومن ثمّ 100 ميلي غرام/كيلو غرام في الدكستروز 5% (1000 مل) على مدى 16 ساعة، ويصل إلى حوالي 300 ميلي غرام/كيلو غرام تقريباً في خلال 20 ساعة. وفي حين أنه أكثر فعالية عندما يُعطى في خلال 8 ساعات من فرط الجرعة overdose، تُظهر البينة أن المعالجة المستمرة حتى 72 ساعة توفر المنفعة أيضاً.

ينبغي قياس INR وكراتينين المصل يومياً. وعندما يتعدى INR الرقم 2 يوجد اختطار من العدوى والنزف المعدي، وينبغي إعطاء مضاد ميكروبات مع سوكرالفات sucralfate أو ضادة لمستقبلات الهيستامين H₂ وقائياً. ينبغي إماهة المريض hydrated وموازنة سوائله جيداً؛ إن هبوط النتاج البولي، الذي يشير إلى التخر الأنوبي الكلوي الحاد، يشير إلى ضرورة تحسين الجريان البولي (راجع الفصل 23).

سوّق توليف الباراسيتامول - ميثيونين (co-methiamol)

الإضافية التالية وثيقة الصلة بالأسبرين:

• يعود التأثير المضاد للصفائح إلى إزالة فعالية COX الدائمة في الصفائح، مما يمنع تخليق الثرومبوكسان. ولما كانت الصفائح غير مُنَوَّاة فلا يمكنها تجديد الإنزيم مثل الخلايا المنَوَّاة، ويعتمد استئناف إنتاج الثرومبوكسان على دخول صفائح جديدة إلى الدوران (إن مدى عمر الصفائح 8 أيام). ولذا يمكن إنجاز تأثير مستمر مضاد للصفائح بجرعات منخفضة.

• يُعَدُّ تنبيه التنفس مُمَيَّزًا للتسمم بالأسبرين وَيَحْدُثُ تنبيه مركز التنفس على نحو مباشر وغير مباشر بالإنتاج الزائد لثنائي أكسيد الكربون CO_2 - (راجع ما سيأتي).

• تُعَدُّ التأثيرات الاستقلابية التي تتضمن زيادة استهلاك O_2 وإنتاج CO_2 وثيقة الصلة بتناول الأسبرين بجرعة مفرطة.

• يُنقص الأسبرين في جرعته المرتفعة إعادة الامتصاص الأنبوية لليورات urates (تُنْقَلُ المادتان بالآلية نفسها)، ولكن تُفَضَّلُ العلاجات الأخرى من أجل فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia. ينبغي بالواقع تجنب الأسبرين في النقرس gout لأن الجرعات الصغيرة (> 2 غرام /يوم) تثبط إفراز اليورات، وتسبب احتباس اليورات، وبالموازاة فإن تأثيراته على إزالة اليورات ضائرة .

الحرائك الدوائية pharmacokinetics. يمتص الأسبرين (العمر النصف 15 دقيقة) جيداً من المعدة والسبيل المعوي العلوي. تزيل الحَلْمَةُ مجموعة الأسيتيل، وتُزال فعالية الساليسيلات الناتجة بالاقتران مع الغليسين glycine. ويجري هذا التفاعل بالجرعات العلاجية المنخفضة بحرائك الرتبة الأولى بالعمر النصف الذي يبلغ حوالي 4 ساعات، ولكن تصبح العملية متشبَّعة saturated على نحو متروك مع الجرعات العلاجية الأعلى وفرط الجرعة، أي تصبح الحرائك من الرتبة صفر، ويوجد معظم الدواء في الجسم على شكل ساليسيلات. فالمشكلة مع فرط الجرعة هي إزالة الساليسيلات.

يمكن المحافظة على تركيز بلازمي ثابت على نحو معقول بإعطاء الأسبرين فموياً كل 6 ساعات، ولكن يوجد اختطار تراكم مقادير سامة عندما تعطى الجرعة المرتفعة على نحو

متكرر، ويُعَدُّ الطنين tinnitus علامة تحذيرية مفيدة.

إن الساليسيلات عبارة عن أنيون anion عضوي، وبالإضافة لخضوعها للترشيح الكبيبي، فإنها تُفَرَّزُ بالأنبوب الكلوي الداني (أنظر اليورات أيضاً، الفصل نفسه).

الجرعات Doses. يستعمل 75 - 150 ميلي غرام /يوم للوقاية من الانسداد الوعائي الخثاري thrombotic؛ و 300 ميلي غرام كمعالجة عاجلة لاحتشاء عضل القلب؛ و 300 - 900 ميلي غرام كل 4-6 ساعات للتسكين.

الآثار الضائرة Adverse effects. التأثيرات المعدية هي التأثيرات العامة لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. أما التأثيرات الخصوصية المصاحبة للأسبرين فهي:

• يتجلى التسمم بالساليسيلات salicylism (أعراض الجرعة المرتفعة جداً) بالطنين وصعوبة السمع، والدوخة، والصداع والتخليط confusion.

• الأرجية Allergy يُعَدُّ الأسبرين سبباً شائعاً للأعراض والعلامات الأرجية أو الأرجية الكاذبة pseudoallergic. يُظهر المرضى التهاب الأنف الوخيم، والشرى، والوذمة الوعائية angioedema، والربو والصدمة. وإن من يعانون سابقاً من شرى معاود، وسلاتل polyps أنفية أو ربو يُعَدُّون أكثر حساسية.

• متلازمة راي Rey's syndrome تربط اليئة الوبائية استخدام الأسبرين مع تطوُّر متلازمة راي النادرة (اعتلال الدماغ، وإصابة الكبد) عند الأطفال الشافين من العدوى الفيروسية الحموية febrile (التنفسية، الحُمَاق varicella). وبالتسليم بهذا، ينبغي عدم إعطاء الأسبرين للأطفال دون 12 عاماً ما لم يكن داعي الاستعمال نوعياً، مثل التهاب المفاصل اليفعي، وينبغي تجنبه عند هؤلاء حتى 15 عاماً ضمناً (يفضل الباراسيتامول). وينبغي تثقيف الأبوين بعدم استخدام الأسبرين بمبادرة منهم كما هو سائد، وبدون وصفة.

فرط الجرعة Overdose. يُحْدِثُ فرط الجرعة المعتدل (الساليسيلات البلازمية 500-750 ميلي غرام/لتر) الغثيان، والقىء، وعدم الارتياح الشرسوفي epigastric، والطنين،

والصمم deafness، والتعرق، والسخونة pyrexia، والتلملل restlessness، وتسرع النَّفَس tachypnoea ونقص بوتاسيوم الدم. وقد يُسبب فرط الجرعة الكبير (الساليسيلات البلازمي < 750 ميلي غرام/لتر) الوذمة الرئوية، والاستلجات، والسُّبات، مع التجفاف الوخيم، وفرط الكيتون ketosis. ولا يُعدّ النزف اعتيادياً، على الرغم من تأثير الأسبرين المضاد للصفائح.

تُعدّ التبدلات الاستقلابية هامة؛ كلّما ارتفع التركيز البلازمي للساليسيلات يحدث ما يلي:

- يتطوّر القلاء alkalosis التنفسي مباشرة، بسبب تنبيه مركز التنفس، وعلى نحو غير مباشر بإنتاج CO_2 الزائد (من استهلاك O_2 الزائد محيطياً بسبب عدم اقتران الفسفرة الأكسدية).

- ترتفع باهاء pH الدم كذلك، وتُعوّض بفقدان الكلية للبيكربونات الذي يترافق بالضرورة بأيونات الصوديوم والبوتاسيوم والماء؛ فينتج التجفاف ونقص بوتاسيوم الدم. وإن نقصان بيكربونات البلازما يحرم الجسم من أحد أنظمته الدائرة buffering فيصبح عرضةً للحماض acidosis الاستقلابي على نحو خاص.

- ينجم الحماض الاستقلابي metabolic acidosis نتيجةً لعوامل عدّة تتضمن تراكم حموض اللاكتيك والبيروفيك بسبب التداخل السمي مع إنزيمات دورة حمض الستريك، وتنبيه استقلاب الشحم مُسبباً زيادة إنتاج الأجسام الكيتونية. وقد يسبب الحمود التنفسي السمي الآجل احتباس CO_2 .

عادةً ما يُطوّر البالغون الذين يستعملون كمية ضخمة مفردة قلاء تنفسياً. ويوحى الحماض الاستقلابي بوجود تسمم وخيم. وغالباً ما تُشاهد الصورة المختلطة سريرياً. ويكون الحماض الاستقلابي الوخيم أكثر حدوثاً عند الأطفال دون 4 أعوام مقارنةً مع القلاء التنفسي، ولاسيما عند ابتلاع الدواء على مدى ساعات كثيرة (إذ ينخدعون بحلاوة الطعم).

المعالجة Treatment. لا بدّ من إجراء سلسلة قياسات

للساليسيلات البلازمية لرصد مسار فرط الجرعة، من أجل إمكانية ارتفاع التركيز على مدى الساعات الأولى من الابتلاع ingestion. يُطبّق التدبير العام للقياسات الموصوف في الفصل 9، ولكن ما يرد أدناه له صلة وثيقة بفرط جرعة الساليسيلات.

- الفحم المنشط 50 غرام بالفم، يمتزّز الساليسيلات ويمنع امتصاصها من السبيل الهضمي؛ لم يُعدّ يوصى كثيراً بغسل المعدة أو استخدام المقيء.

- تصحيح التجفاف Correction of dehydration غالباً ما يُعطى الديكستروز 5% وريدياً مع إضافة البوتاسيوم.

- اضطراب الحمض - الأساس. لا يحتاج القلاء alkalosis أو خليط القلاء/الحماض إلى معالجة نوعية. يُعالج الحماض الاستقلابي ببيكربونات الصوديوم، التي تُقلّون البول فتسرّع إزالة الساليسيلات في البول (راجع الفصل 7).

- قد يكون الديال الدموي haemodialysis ضرورياً، إما عندما ينشأ الفشل الكلوي أو عندما يتعدى تركيز الساليسيلات البلازمي 900 ميلي غرام/لتر.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الموضعية

TOPICAL NSAIDS

ثمّة العديد من المستحضرات الموضعية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية، وعلى سبيل المثال الإيبوبروفين (Ibuprofen)، والديكلوفيناك (Voltarol emulgel)، والبيروكسيام (Feldene) والكييتوبروفين (Oruvailgel). والغرض هو التأثير بتركيز علاجي موضعي بدون التأثيرات الجموعية systemic (غير المرغوبة). ولا ينبغي استعمال هذه المستحضرات على الجلد الممزّق أو الملتهب، أو على الأغشية المخاطية، وقد تسبب تحسّساً ضوئياً وتفاعلات جلدية موضعية. ومع أن الامتصاص الجموعي أقل من حالة المستحضرات الفموية، فثمّة تقارير عن سمية معدية معوية وكلوية مصاحبة مع استخدامها. وتتاح مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs أيضاً على شكل تحاميل، ويفضلها بعض المرضى. وقد تحدث كلّ من التأثيرات الجانبية الموضعية والجموعية.

المعالجة الدوائية لالتهاب المفاصل

Drug treatment of arthritis

يُعدّ تفريج ألم المفاصل، والتورم والتّيبس أولويةً بالنسبة للمرضى. وبالإضافة لتوفير تفريج الأعراض، يجب على الطبيب تجنب التأثيرات الطويلة الأمد لالتهاب المفاصل غير المعالج بدرجة كافية، التي تؤدي إلى فشل المفاصل المتطلب لجراحة تقويم عظام orthopaedic متعددة. لا يوجد شفاء من التهاب المفاصل (ما عدا التهاب المفاصل الئثناسي)، وكثيراً ما تكون الأدوية المتاحة غير مُتحمّلة. ويلتفت العديد من المرضى بالتهاب المفاصل إلى المعالجات المُتممة complementary التي قد تتأثر مع الأدوية التقليدية. وعادةً ما تتطلب المعالجة الناجحة لالتهاب المفاصل أسلوباً متعدد الاختصاصات multidisciplinary مع معالجة فيزيائية، ومعالجة مهنية occupational وملائمتها مع دور المريض، وجميعها هامة.

المعالجة الأعراضية

SYMPTOMATIC TREATMENT

تتيح مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تفريجاً أعراضياً كبيراً وتحسّن المشاعر السريرية لفعالية المرض مثل تورم المفاصل، ولكنها لا تحسّن نتيجته، أي تخريب المفاصل. إن الاستراتيجية الحالية لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي هي البدء بالمعالجة بالأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (DMARDs) النوعية في المرحلة الباكرة، حيث أظهرت هذه العوامل أنها تنقص تضرر المفاصل (الشكل 3.15). ويستمر كثير من المصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي بتناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs حتى عندما يُنجزون DMARDs. ويستخدم المصابون بالفصال العظمي osteoarthritis مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بكثافة.

المعالجة المعدلة للمرض

DISEASE-MODIFYING TREATMENT

إن الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (DMARDs) هي عموماً مُعدّلات مناعية يعتقد أنها ترمم بيئة مناعية طبيعية ضمن الغشاء الزليلي synovium للمفصل. وتستخدم

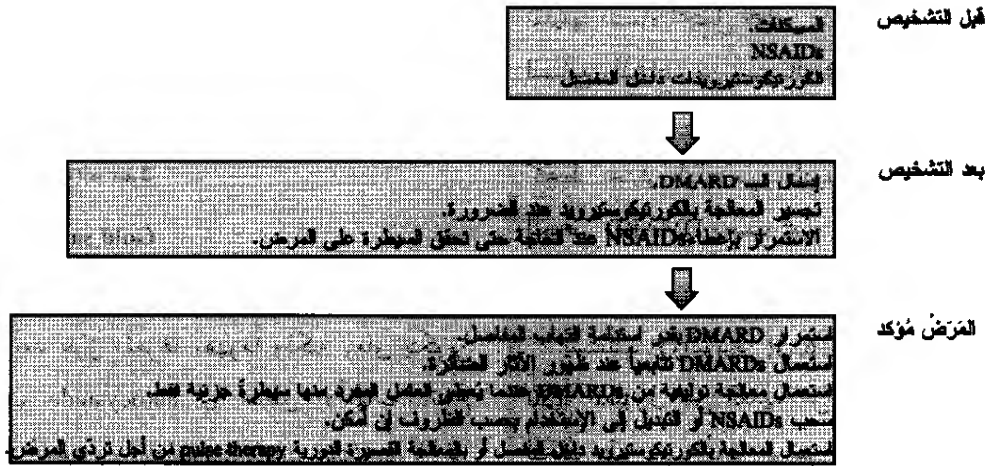
DMARDs على نحو رئيسي لالتهاب المفاصل الروماتيزمي وفي المرض المفصلي المحيطي المتصاحب مع اعتلال الفقار spondyloarthritis.

أما المنافع فهي إنقاص ألم المفاصل وتورمه وتيبسه، وإنقاص تضرره على المدى الطويل. وإن الآلية الرئيسية الهامة في إنجاز هذه النتائج غير مفهومة على نحو مؤكد لأي من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs، على الرغم من معرفة بعض أفعالها يُعد الميثوتريكسات methotrexate والسلفاسالازين مثلاً أدوية مضادة للقلوات على نحو أولي، في حين يؤثر السيكلوسبورين على وظيفة الخلية التائية T-cell.

تختلف الأدوية بسرعة بدء فعلها، التي تستغرق من أسابيع حتى شهور على نحو عام. وإلى حين بدء عملها وحتى بعد ذلك غالباً، يحتاج معظم المرضى لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وقد يتطلبون معالجة مجتسرة bridging therapy بالكورتيكوستيرويد (بالفم p.o.) أو بالعضل i.m.، أو بالوريد i.m. أو بالمفصل. ومثل جميع تأثيرات الجهاز المناعي، يُطلب الرصد المنتظم لضمان السحب المفاجئ والمعالجة الداعمة إذا نشأ تثبيط النقي مثلاً. ويتطلب معظم المرضى رصد عضو آخر على الأقل، مثل الكلية أو الكبد. وكمبدأ عام ينبغي على المرضى الذين يستعملون الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs ألا يأخذوا اللقاحات الحية، بسبب حالة كبت المناعة عندهم، ويمنع استعمال الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs أثناء الحمل والإرضاع. ويعالج المرضى بوساطة الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs من قبل المختصين، وما يقدّم هنا ما هو إلا بيان عام حول الأدوية وطُرز استخدامها.

الميثوتريكسات Methotrexate

يعمل الميثوتريكسات بالتثبيط التنافسي لإنزيم مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase، ولكنه يمتلك تأثيرات على الإنزيمات الأخرى المكتنفة في تخليق البروتين وتأثيرات مضادة للالتهاب ومعدّلة للسيتوكين. ويُعد هذا الدواء مشاهماً بنويماً لرباعي هيدروفولات tetrahydrofolate ويدخل الخلايا



الشكل 3.15: مبادئ المعالجة الدوائية لالتهاب المفاصل الروماتيزمي.

الميثوتريكسات الأفضّل تحملاً من بين الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs جميعها ويستمر أكثر من نصف المرضى الذين يستهلّون المعالجة به يتناوله لأكثر من 5 سنوات لاحقة. ويُقصّ الغثيان وقرحات الفم أو تُزال بإضافة حمض الفوليك. يُعدّ الارتفاع العابرٍ لناقلات الأمين transaminases الكبدية شائعاً (حتى 30%) ويمكن تدبيره بالانقطاع المؤقت عن الدواء. وقد تحدث قلة الكريات الشاملة pancytopenia كاستجابة ذاتية التحساس idiosyncratic في أي وقت، أو قد تُعزّز بالإعطاء المشترك مع دواء آخر مضاد للفولتات، مثل التريميثوبريم. قد ينشأ تشمع الكبد مع الاستخدام الطويل الأمد (ولاسيما عند المصابين بالصدفية). إن التهاب الرئة الخلالي interstitial نادر الحدوث ولكنه يُعدّ مضاعفةً قاتلة بشدة. ويُعدّ الميثوتريكسات ماسخاً وينبغي عدم وصفه للنساء ما حول سن الإياس premenopausal ما لم يُختبَر منع الحمل بدرجة كافية.

السلفاسالازين Sulfasalazine

يتضمن جزئي السلفاسالازين السلفايرين وحمض 5-أمينو ساليسيليك المتصلين برابط - آزو الذي ينشطر بالجراثيم القولونية، مُطلقاً أجزائه المُكوّنة. يمتلك السلفايرين كسلفوناميد فعلاً مضاداً للفولتات يُعتقد أنه نافع لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، في حين يعتقد أن جزء الساليسيلات فعالٌ في داء الأمعاء الالتهابي؛ ويظهر الوصف الأشمل في

باستعمال نظام النقل الفعال للفولتات وحمض الفوليك، ويبقى في الخلية لأسابيع كثيرة. يمتص من السبيل المعوي بعملية فاعلة مستخدمة أيضاً بالفولتات. يُزال من البلازما بالقطب الخلوي والاطراح الأنوبي للدواء غير المستقلّب (العمر النصف 5 ساعات). يستعمل الميثوتريكسات على نطاق واسع وكأنه من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARD لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب المفصل في الصدفية psoriatic arthritis، ولتأثيراته الموفرة للستيرويد في كثير من الحالات، ولاسيما عندما لا يمكن تحمل الأرائوبرين arathioprine. ويُستخدم الميثوتريكسات بجرعة مرتفعة، مع الإنقاذ بحمض الفوليك، لعلاج الخباثات malignancies الصلبة والدموية (راجع الفصل 30). ويُعطى الميثوتريكسات بالجرعة المنخفضة ترقّي التهاب المفاصل الروماتيزمي. وإن البيّة على التأثير المعدّل للمرض في التهاب المفصل في الصدفية قليلة الاستعراف، ولكن غالباً ما يُفضّل الميثوتريكسات على الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs الأخرى لتأثيره النافع لآفات الجلد.

عادةً ما يعطى الميثوتريكسات بجرعة 7.5 ملي غرام بالفم أسبوعياً مبدئياً، ويزاد إلى مقداره الأقصى أي حوالي 20 ملي غرام في الأسبوع.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يُعدّ

تقديمها للنساء المحتمل حملهن بالأطفال بدون التقييم الحريص للمنافع والمخاطر من استعماله في كل حالة فردية. واستعمال الذهب أقل شيوعاً من السلفاسالازين أو الميثوتريكسات كخط اختيار أول من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARD بسبب سميته المعروفة.

الآزاثيوبرين Azathioprine

يستقلب الأزاثيوبرين إلى 6- ميركاتوبورين (راجع الفصل 30)، المسؤول عن العديد من أفعاله وليس كلها، كمثبط لتخليق البورين. ويُحَلَّ بوضوح بالاستجابة المناعية الخلوية، لوظيفة اللمفاويات البائية B والثائية T. ونتيجةً لتعدد الأشكال الجينية، يمتلك ما يقارب 1 من كل 300 شخص قوقازي Caucasiam مستويات منخفضة جداً من ناقلة أمين الثيوبورين (TPMT) thiopurine methyltransferase وهو الإنزيم المستقبل لمركب 6- ميركاتوبورين؛ وخطر تسمم هؤلاء الأفراد مرتفع بالجرعات الطبيعية من الأزاثيوبرين.

وإضافة لاستعماله لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، يستعمل الأزاثيوبرين لتأثيره الموفر للستيرويد sparing effect steroid في كثير من أمراض المناعة الذاتية، ككابت مناعة بعد زرع الأعضاء مثلاً، وللمحافظة على الهدأة remission في معالجة التهاب الأوعية vasculitis. نوقشت الأشياء الأخرى عن الأزاثيوبرين في مكان آخر من هذا الكتاب.

الآثار الضائرة Adverse effects. تتضمن الغثيان، والإسهال، والطفح وتفاعلات فرط الحساسية؛ ويحدث تثبيط النقي والتحسس الضوئي أيضاً. ويتطلب رصدًا حريصاً. يقوي الألوبيورينول allopurinol، وهو مثبط للرائتين أكسيداز، فعل الميركاتوبورين مع خطر السمية عندما تعطى هذه الأدوية بالمشاركة (راجع النقرس).

البنسلامين D-Penicillamine

لا يُعدَّ طَرَز عمل البنسلامين في التهاب المفاصل الروماتيزمي واضحاً ولكنه يُنقِص عامل الروماتيزم وتركيز المعقدات المناعية في البلازما والسائل الزليلي symovial. ويُعدَّ فعله كخالب chelator لعدد من المعادن (عما فيها الذهب) قيماً في التسمم (راجع الفصل 9) والتتُّكس الكبدي العدسي

الفصل 4. يستخدم السلفاسالازين مثل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARD لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، واعتلال الفقار مع اكتناف المفاصل المحيطة، والتهاب المفاصل في الصدفية.

أملاح الذهب Gold salts

تعدّل أملاح الذهب نوعاً من الاستجابات المناعية الخلوية والخلطية؛ لا يُعدَّ طَرَز مفعولها مفهوماً ولكنه يتعلق بتكوين سيانيد الذهب aurocyanide في مناطق الالتهاب. تتاح أوروثيومالات الصوديوم sodium aurothiomalate بالحقن العضلي العميق أو الأورانوفين auranofin بالفم ولكن الذهب الفموي أقل فعالية ونادراً ما يستخدم كمعالجة بدئية.

يُعدَّ توزُّع الذهب معقداً؛ إذ يرتبط بشدة مع ألبومين البلازما ويتوزَّع إلى الغشاء الزليلي الملتهب، والكلية والكبد. ينطرح الذهب على نحو رئيسي بالكلية ويمدَى أقل في الغائط، وربما يدخله عن طريق الصفراء. ويبلغ نصف عمر الإزالة من البلازما 22 يوماً، ويتسق مع تراكيز حالة الثبات التي يصل إليها بعد 3 شهور. وقد يبقى محتبساً في أحياز النسيج العميقة بعد 23 عاماً من وقف المعالجة.

وتشير الخبرة التراكمية إلى إمكانية الاستمرار بالمعالجة لمدة طويلة عندما يكون نافعاً وجيد التحمل.

الآثار الضائرة Adverse effects.

تحدث عند حوالي ثلث المرضى وقد يكون من الواجب إيقاف الذهب عند بعضهم. وتتضمن هذا الآثار الحكة، والتهاب الجلد والتهاب اللسان glossitis والمعدة، وهي الأشيع، بالإضافة إلى قلة الكريات البيض وقلة الصفيحات وفشل النقي marrow (الذي قد يهدد الحياة)، والتضرُّر الكبدي والكلوي (ونادراً المتلازمة الكلوية، بسبب التهاب الكلية الغشائي)، والتهاب الأعصاب المحيطة والاعتلال الدماغي. وتُعدُّ السمية الخطيرة نادرة مع المراقبة الحريصة (تعداد دم شهري وتحليل البول) ويوقف الدواء عند العلامة الباكورة على الأذى. وينبغي البدء بالعامل الخالب chelating عند ظهور أي تأثير خطير أو أي تأثير لا يختفي بسرعة؛ وربما يُفضَّل ثنائي الميركاتوبول dimercaprol على البنسلامين. لا تستطب أملاح الذهب في الحمل ولا ينبغي

hepatolenticular. يُمتَصّ البنسيلامين على نحو غير كامل ولكنه كافٍ عقب إعطائه بالفم ويخضع للاستقلاب الكبدي، وتُطرح المنتجات في البول والبراز. ويكون عمره النصفى 3 ساعات بعد الجرعة الفموية المفردة.

الآثار الضائرة Adverse effects هي كثيرة. إذ قد يعاني المرضى من انزعاج معدي معوي، ويُعدّ خلل الذائقة taste المتعلّق بالجرعة شائعاً. وإن قلّة الصفيحات كثيرة الحدوث ولكنها تشفى عند سحب الدواء ما لم تُشر إلى فقر الدم اللاتنسّجي aplastic الأخطر المحتمل حدوثه. وميل التفاعلات الأرجية (الطفح، والحُمى) للحدوث أثناء المراحل الأولى من المعالجة. ويُعدّ حدوث بيلة البروتين الشديدة سبباً لإيقاف البنسيلامين إذ قد تكون نذيراً لنشوء المتلازمة الكلالية.

الهيدروكسي كلوروكين Hydroxychloroquine

يظهر الهيدروكسي كلوروكين (والكلوروكين أيضاً، راجع الفصل 14)، إضافةً لأفعالهما المضادة للملاريا، تأثيرات مضادةً للالتهاب ومعدّلة للمناعة مفيدة في مرض الروماتيزم. يتراكم الهيدروكسي كلوروكين ضمن اللمفاويات، والبلعاع، وعديدات الشكل polymorphs والأرومات الليفية fibro-blasts، وتثبط وظيفة البلعمة ولكن الطرز الدقيق لفعله غير معروف. يُنهي فعله بالاستقلاب والإزالة الكلوية (العمر النصفى 18 يوماً).

يعد الهيدروكسي كلوروكين أقل فعالية من باقي الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs ولكنه أقل سمية أيضاً؛ ومن الأفضل استخدامه لآلام المفاصل المصحوبة مع اضطرابات النسيج الضام (مثل الذئبة الحمامية الجهازية SLE) ويُنجز استجابة مفيدة عند حوالي 50% من المرضى بعد 4 أسابيع. يفضل توليف الهيدروكسي كلوروكين مع الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD الأخرى للتهاب المفاصل الروماتيزمي.

الآثار الضائرة Adverse effects. يتراكم الهيدروكسي كلوروكين في أعضاء كثيرة، وتتضمن العين إذ يمكن أن يسبّب ضرراً للشبكية retinal قد يكون متعذّر العكس. وتُعدّ

هذه المضاعفة نادرة في الممارسة مع الجرعات المستخدمة لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي، حتّى الطويل الأمد، على سبيل المثال دون 6.5 ملي غرام/كيلو غرام/يوم، ولكن من الحساسة أن يُجرى المرضى فوق الستين عاماً فحصاً عينياً قبل البدء ومن ثم كل 6 ساعات أثناء المعالجة. ويحدث أيضاً تصبّع الجلد، وتبييض الشعر، والثعلبة (الخاصة alopecia)، والانزعاج المعدي المعوي.

السيكلوسبورين Cyclosporin

راجع الفصل 30

الليفلونوميد Leflunomide

يثبط الليفلونوميد تخليق البيريميدين انتقائياً ويمتّع ثمايز الخلية التائية T-cell، التي يعتقد أنّها هامة في أمراض التهاب المفاصل الروماتيزمي. ويُعدّ بدء الفعل أسرع من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs الأخرى، ويتيح منفعة سريرية في 4 - 6 أسابيع. قد تكون إزالة المعالجة، بالكوليستيرامين أو بالفحم المنشّط ضرورية عند التخطيط للانتقال إلى الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD الأخرى، لأن الدواء يُحتجَز في الجسم لمدة عامين.

التفاعلات الضائرة Adverse effects. تتضمن المُبلّغ عنها إنزعاجاً معدياً معوياً، وقرحات الفم، وألم البطن، والاختبارات التي تدل على خلل وظائف الكبد، وفرط ضغط الدم، والصداع، وقلّة الكريات البيضاء، والدوخة، وفقدان الوزن، والحُمى المتعددة الأشكال، ومتلازمة ستيفن - جونسون، وتقرّش الأنسجة المتموتة البشري التسمّي.

المعالجات الأخرى Other treatments

يُذخّر السيكلوفوسفاميد، والكلورامبوسيل chlorambucil أو الميكوفينولات mycophenolate للمصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي الوخيم غير المضبوط بدرجة كافية بواسطة الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs المعيارية.

العوامل البيولوجية BIOLOGICAL AGENTS

تجد المركبات البيولوجية، أي العوامل المشتقة من المواد

الطبيعية والمعدلة كيميائياً، مكانها في المعالجة الآن.

الإيتانيرسبت Etanercept

يثبط الإيتانيرسبت فعالية السيروتوكين، وهو عامل نخر الورم TNF. وهو اندماج بروتينسي مثنوي dimeric لمستقبلتي عامل النخر الورمي TNF receptors (يُدعى P75) مُتَّصِل مع ميدان المعقدات الضدية المستضدية Fc domain (ناحية ثابتة) لجزء الغلوبولين المناعي IgG1. يربط الجزء الواحد من الإيتانيرسبت جزئيين من عامل نخر الورم ألفا α -TNF أو البيتا β -TNF (ليمفوتوكسين lymphotoxin). وبخلاف الأنفليكسيماب infliximab فهو جزئي بشري غير كامل. وألفة الإيتانيرسبت لمركب TNF أكثر من مستقبله TNF الذوبة الموجودة طبيعياً، بمقدار 50 ضعفاً، والعمر النصف لإزالته (70 ساعة) أطول بحوالي 5-مرات.

وستتضح دواعي استعمال الإيتانيرسبت مع تنامي البيئة؛ يُدخَّر استخدامه في الزمن المواب لهذه الكتابة للمصابين بالتهاب المفاصل الفعال الذين فشلوا في الاستجابة للمحاولات الكافية مع اثنين من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs على الأقل.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن التفاعلات في مقر الحقن، والعدوى، والصداع، والدوخة، وآلم البطن، وعسر الهضم، والخبثات، والطفح، والتهاب المرارة cholecystitis، والاكثاب، وضيق النفس dyspnoea.

الأنفليكسيماب Infliximab

إن الأنفليكسيماب ضدَّ خَيَمَري chimeric antibody مُكوَّن من ناحية متغايرة من الضد الفأري لعامل نخر الورم ألفا α -TNF المُتَّصِل بناحية المعقدات الضدية المستضدية (الثابتة) Fc من الضد البشري. ويُثَبِّط TNF من خلال ارتباطه معه في الدوران أو في تجويف المفضل. يبلغ العمر النصفى للتسريب الوريدي 9 أيام. ولا يحتاج إلى ضبط الجرعة للعمر أو الوزن.

يستعمل الأنفليكسيمات بالتوليف مع الميثوتريكسات (لإنقاص تكوين مضاد - الضد الفأري anti-mouse

antibody) ويُخصَّص مثل الإيتانيرسبت للمصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي الذين فشلوا في الاستجابة للمحاولات الكافية لاثنين على الأقل من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs. وهو مرخص في المملكة المتحدة فقط للبالغين المصابين بالروماتيزم (وللنواسير fistulae غير الشافية المصاحبة لداء كرون Crohn).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن المُبلِّغ عنها العدوى، والحمى، والصداع، والدوار vertigo، وفرط ضغط الدم، والتفاعلات الجلدية، والتعب، وآلم الصدر والإساءة لفشل القلب الاحتقاني، والانزعاج المعدي المعوي. وقد ينشأ داء السل الفعال مع بدء المعالجة بالأنفليكسيماب وينبغي فحص المرضى من أجل الأمراض أو العدوى الكامنة.

دور الكورتيكوستيرويدات النظرية

THE ROLE ADRENAL CORTICOTEROIDS

مع أن التفريغ العرضي مثير، لكن ثمة نفور من استعمال الكورتيكوستيرويد المجموعي لمرض الروماتيزم بسبب آثاره الضائرة، ولكن هذا المساق العلاجي يُعدَّ مبرراً في بعض الأحوال.

• لتوفير تفريغ مؤقت لأعراض الالتهاب في خلال الأسابيع التي يستغرقها بدء عمل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs.

• تستعمل أحياناً الجرعات الضخمة المفردة المتباعدة (معالجة قصيرة أحياناً pulse treatment)، مثلاً، الميثيل بريدنيزولون methylprednisolone (على شكل سوكسينات الصوديوم) حتى 1 غرام وريدياً لمدة 3 أيام متتالية أحياناً، لتثبيط المرض الالتهابي المرتفع الفعالية، ومع الوقت لتبديل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARD أو جرعتها.

• إن البريدنيزولون prednisolone (20 - 40 ملي غرام/ يوم) فعال جداً في تثبيط الالتهاب الوخيم جداً، مثل التهاب الأوعية أو الرئة الروماتيزمية.

• عندما تفشل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

DMARDs بالتوليف *in combination*، بإضافة الأدوية تدريجياً، أو بدئها جميعاً في الوقت نفسه. وإن تفضيل المريض والطبيب، وكذلك مسار المرض والاستجابة للمعالجة جميعها يُحدّد الاستراتيجية الملائمة في حالة فردية ما، والواقع إن البيّنة صعبة قليلاً كأساس لاتخاذ القرارات عن تدبير ما أو آخر.

قد يكون مساق *course* التهاب المفاصل الروماتيزمي طويلاً جداً (50 عاماً) وتكون الأدوية صعبة التحمّل، وغير فعالة في الأمد القصير أو الطويل، "يفشل" بعض المرضى في النهاية مع جميع المعالجات المعيارية. وقد يكون حلّول المعالجات البيولوجية ذا نفعاً إلى هذه المجموعة، إذ إن البديل هو الاستمرار على الريدنيزولون لفترة طويلة مع المشكلات المصاحبة له.

حمى الروماتيزم RHEUMTIC FEVER

ينبغي مكافحة آلام المفصل والحمى في المرحلة الحادة بالأسبرين أو ربما بالكورتيكوستيرويد المُفصّل بحسب الاحتياج، (لكن راجع متلازمة راي (Reye's syndrome).

يُنصح بالراحة التامة في السرير عند وجود بيّنة على التهاب القلب (تضخم القلب أو التهاب التامور (pericarditis)، وينبغي استعمال الكورتيكوستيرويد عوضاً عن الأسبرين، لأن الأخير قد يؤرث فشلاً قليلاً. ينبغي إعطاء الريدنيزولون بجرعة كافية لكبت علامات التهاب السريية والمخيرية (سرعة تفتل الكريات الحمر ESR، لزوجة البلازما، البروتين المتفاعل C)؛ يُعدّ 10-15 ملي غرام/يوم كافياً عادةً عند البالغين، وقد يكون من الضروري أيضاً المعالجة النوعية لفشل القلب.

ولا يقي الأسبرين ولا الستيرويد الكظري من نشوء المضاعفات القلبية الآجلة.

ينبغي إعطاء مساق علاجي من بنزليل البنسلين لمدة 10 أيام لقتل أي عقديات (راجع الفصل 14).

الفصال العظمي OSTEOARTHRITIS

يستعمل مضاد التهاب غير الستيرويدي NSAID، ويكون الاختيار ملائماً لمقدار الألم والالتهاب اللذين يعاني منهما المريض، ولتحمّل الآثار الضائرة. توحى البيّنة بأن

DMARDs أو تسبب آثاراً ضائرة غير مُتحمّلة. يكون الغرض تضيق التهاب في المفاصل المصابة مع تقليل الآثار الضائرة، مثل الريدنيزولون 7.5 ملي غرام أو مكافئه من سترويد آخر، ويُعطى مرة يومياً (عند الساعة 08:00 لإنفاص التثبيط النخامي الكظري).

• ثمة بيّنة على أن الريدنيزولون 7.5 ملي غرام/يوم الذي يضاف إلى المعالجة المعيارية قد ينقص معدل تحرّب المفصل في المرض المتوسط أو الوحيم ذي المدة الأقل من سنتين¹⁰.

حقن الكورتيكوسترويد داخل المفصل Intra-articular
injection of corticosteroid (تريامسينولون triamcino-clone، أو هيدروكورتيزون، أو ريدنيزولون أو ديكساميثازون dexamethasone) يُعدّ فعالاً جداً عندما يصاب أحد المفاصل أكثر من غيره. وقد تدوم المنفعة من الحقنة الواحدة لأسابيع كثيرة. ويجب أن تكون احتياطات العقامة كبيرة جداً، إذ إن دخول أي عدوى قد ينتشر بصورة مثيرة. إن اللجوء المتكرر جداً لحقن الكورتيكوسترويد قد يعزّز فعلياً تضرّر المفصل بإزالة حدّ الحماية الممنوح بالألم، ولا يُحبّذ أن تتعدى مثل هذه الحقن في المفصل المفرد ثلاثة في العام. وتُعدّ المظاهر الأخرى لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي هامة ولكنها خارج نطاق هذا الكتاب.

الطرق المختلفة لاستعمال الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

DIFFERENT WAYS OF USING DMARDS

تُعطى الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs وفقاً لتدابير مختلفة عديدة، تصل حتى ثلاثة لأي مريض إفرادياً. ويمكن إعطاء الأدوية بمتمالية (لإيجاد الدواء الأكثر فعالية)، مع الغسل أو بدونه وبالمباعدة لكل منها، واستخدام الكورتيكوسترويد عند كل تبديل، لتغطية الزمن المستغرق لبدء تأثير الدواء الجديد المضاد للروماتيزم المعدل للمرض DMARD. وكبديل يمكن إعطاء حتى ثلاثة من مركبات الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

¹⁰ Kirwan R 1995 New England Journal of Medicine 333:142

(ومثال ذلك، الاستقلابي، المرض الكلوي، تكون الورم (neoplasia) على عمليتين أساسيتين، (1) فرط إنتاج اليورات و(2) نقصان إطرأها. وقد تعمل الآليتان كلاهما في المريض نفسه ولكن يسهم نقصان التصفية الكلوية في فرط حمض يوريك الدم عند معظم المصابين بالنقرس. وقد تؤثر الأدوية على هاتين العمليتين كما يلي:

يحدث فرط إنتاج اليورات بسبب التخريب المفرط للخلايا مطلقاً الحموض النووية عندما تعالج الاضطرابات التكاثرية النقيّة myeloproliferative أو التكاثرية اللمفية lympho-proliferative بالأدوية.

ويحدث نقص إطرأح اليورات underexcretion بتأثير جميع مدرات البول (باستثناء السيرونولاكوتون) والأسبرين، والإيثامبوتول ethambutol، والبيرازيناميد، وحمض النيكوتينيك، والكحول (الذي يزيد تخليق اليورات ويسبب أيضاً ارتفاع حمض اللاكتيك في الدم مما يشبط الإفراز الأنوبي لليورات). يتطلب تشخيص النقرس نموذجياً، إثبات وجود البلورات ذات الشكل الإبري المنقوص المزدوج الإنكسار في السائل الزليلي (بلورات اليورات الأحادية الصوديوم الأحادية الماء monosodium urate monohydrate)، لا مجرد ارتفاع يورات المصل.

التدبير العلاجي الدوائي DRUG MANAGEMENT

الغايات هي:

- كسبت الأعراض (الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدي NSAIDs، والكولشيسين colchicine، والكورتيكوستيرويدات).
- منع تخليق اليورات، أي الألوبيورينول allopurinol.
- تعزيز إزالة اليورات (محفزات بيلة حمض اليوريك uricosurics) أي، سلفينبيرازون sulfapyrazone.

الكولشيسين Colchicine

الكولشيسين هو أحد القلوانيات alkaloid يُستخرج من الزعفران الخريفي autumn crocus (الحلاح Colchicum). يفرّج الكولشيسين الألم والالتهاب سريعاً في هجمة النقرس

استخدام الأدوية المضادة للالتهاب القوية قد يسرّع تخريب بعض المفاصل، مثل الورك hip بتثبيط تخليق البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية الضرورية للإرواء الكافي بالدم من أجل الترميم الطبيعي للبنى المفصالية. وينبغي مراجعة الحاجة إلى مضاد الالتهاب غير الستيرويدي NSAID بصورة منتظمة؛ يمكن الحدّ من التعرّض لمضادات الالتهاب غير الستيرويدي NSAIDs الأخرى باستخدام الباراسيتامول، ومسكن يحتوي مركباً أفيونياً opioid أو بمضاد الاكتئاب بجرعة منخفضة (راجع الفصل 17).

لا توجد حالة عامة لاستخدام الستيرويد داخل المفصل في الفُصال العظمي ولكن الحقن الموضعي للتريامسينولون يمكن أن يوفر تفرجاً للبقعة المؤلمة المحيطة بالمفصل أو لمفصل الركبة الملتهب على نحو حاد.

الحالات المصحوبة بالبلورات

Crystal-associated conditions

النقرس والأدوية GOUT AND DRUGS

يصيب النقرس حوالي 0.25% من السكان في أوروبا وأمريكا الشمالية. وتعدّ الأدوية فعالة في تديره، ويمكن لبعض الأدوية أن تسرّع الهجمات. إن مرضى النقرس الذي لا تُرى فيه التوفّ tophi لديهم جَمِيعَة يورات urate pool بحوالي ضعفين إلى ثلاثة أضعاف الطبيعي، ولما كان هذا المقدار يتعدى ما يمكنه حمله في المحلول خارج الخلو، فتترسب بلورات مكروية مكوّنة نسجاً رقيقة بما فيها المفاصل؛ يمتلك المصابون بالتوفّ tophi جميعاً يوراتياً قد يصل إلى حوالي 26 15 - أضعاف الطبيعي.

تُرشّح اليورات بحرية بالأنبوب الكبيسي ومن ثم يُعاد امتصاصها من السائل الأنوبي. وتُفرّز أيضاً من الدم إلى السائل الأنوبي. تُمثّل اليورات التي تظهر في البول محصلة تأثير آليتي النقل هاتين؛ كلاهما فعّال وتتطلبان الطاقة، ويمكن أن تتأثر بالأدوية.

يعتمد فرط حمض يوريك الدم والنقرس مهما كان السبب

الحادة. ويُعدّ مثل هذا التفريج اللطيف تأكيداً على التشخيص لأن التهاب المفاصل اللانقرسي لا يتأثر به، وإن فشل التفريج لا يُبرهن على خلل المريض من النقرس. ويكون هذا الدواء أكثر فعالية عند إعطائه في خلال 24 ساعة من بدء الهجمة ويفيد المرضى أيضاً عندما يمنع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. ويستعمل أيضاً في التهاب المصلية الوراثي الراجع recurrent hereditary polyserositis (حمى البحر المتوسط العائلية) إذ قد بقي من الهجمات ومن نشوء النشوانية amyloid.

وعمره النصفى ساعة واحدة أما الجرعة في النقرس الحاد فهي 1 ملي غرام بالفم، متبوعة بمقدار 500 ميكروغرام كل 3 - 2 ساعات حتى يحصل التفريج relief أو تظهر الآثار الضائرة. وما ينبغي أن تتعدى الجرعة الإجمالية 6 ملي غرام وما ينبغي أيضاً إعادة المقرر العلاجي في خلال 3 أيام.

الآثار الضائرة Adverse effects. قد تكون وخيمة مع ألم البطن، والقئ والإسهال الذي قد يكون مدمي. وقد يحدث ضرر كلوي ونادراً الاضطرابات الدموية. وتسبب الجرعات الضخمة شللاً عضلياً. لا يستطيع كثير من المرضى تحمّل الكولشيسين ويستخدمون مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مثل الإندوميثاسين أو الديكلوفيناك لهجمة النقرس الحادة؛ ويتطلّب بعض المرضى الكورتيكوستيرويد الفموي.

الألوبورينول Allopurinol

يثبط الألوبورينول أكسيداز الزانثين xanthine oxidase، وهو الإنزيم الذي يحول الزانثين xanthine والهيبوزانثين hypoxanthine إلى حمض اليوريك. ويطرح المرضى الذين يستعملون الألوبورينول كمية أقل من حمض يوريك وكمية أكثر من الزانثين والهيبوزانثين البول. وتُعدّ هذه المركبات أكثر ذوباناً من حمض اليوريك (نادراً ما تكون الحصيات الكلوية من الزانثين) وتطرح بسرعة أكبر في الفشل الكلوي.

سرعان ما يمتص الألوبورينول (العمر النصفى 2 ساعة) من المعى، ويستقلّب في الكبد إلى آلوزانثين alloxanthine (العمر النصفى 25 ساعة) ويُعدّ مثبطاً لأكسيداز الزانثين أيضاً،

ويطرح بلا تبدل من الكلية. يُستطبّ الألوبورينول في النقرس الراجع، عندما تحدث ثلاث هجمات على الأقل في العام، وفي أمراض الدم عند وجود فرط حمض يوريك الدم عفوياً، وأثناء معالجة الاضطرابات التكاثرية النقيّة myeloproliferative حيث يسبب تخريب الخلية عبثاً يورابتاً مرتفعاً.

يقي الألوبورينول من فرط حمض يوريك الدم بسبب مدرات البول ويمكن توليفه مع عامل مُحفّز لبيئة حمض اليوريك uricosuric. والجرعة الاعتيادية هي 300 ملي غرام/يوم بالفم ولكن قد يحتاج بعض المرضى ما مقداره 600 ملي غرام يومياً.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تتضمن تأريث هجمة نقرسية حادة (راجع ما سيأتى)، وتفاعلات أرجية غير شائعة ولكنها قد تكون وخيمة، ومثال ذلك، الطفح الجلدي التقشري exfoliative، وألم المفاصل، والحمى، وتضخم العقد اللمفية lymphadenopathy، والتهاب الأغشية والتهاب الكبد. وقد تُبلغ عن وفيات. ولذا لا يجب البدء بالألوبورينول ما لم يؤكّد التشخيص، وتكون هجمات النقرس متكررة على الرغم من تبديل أسلوب الحياة (راجع ما سيأتى). يمكن تدبير أرجية الألوبورينول بإزالة التحسّس desensitisation باستخدام جرعات صغيرة جداً من الدواء في البدء، واستمرارها لمدة طويلة.

يمنع الألوبورينول أكسدة المركباتوبورين إلى المستقبل غير الفعال؛ فإذا ما أعطيت جرعة اعتيادية من المركباتوبورين mercaptopurine لمرضى يُعالج النقرس عنده بالألوبورينول، تحدث تقوية مفعول خطيرة (راجع أيضاً الأزانثوبورين azathiopurine).

السلفينبيرازون Sulfipyrazone

يثبط السلفينبيرازون تنافسياً النقل الفعال للأنيونات العضوية organic anions عبر أنبوب الكلية من البلازما إلى السائل الأنوبي والعكس صحيح. ويعتمد التأثير على الجرعة، إذ يمنع السلفينبيرازون بالجرعة المنخفضة إفراز حمض اليوريك إلى السائل الأنوبي tubular fluid، وتمنع الجرعة المرتفعة بقوة أكثر من عودة الامتصاص لحمض اليوريك،

فعالاً أيضاً. يتطلّب الموضوع تفكيراً سريعاً فقط لتقدير أن محفّزات بيلة حمض اليوريك uricosurics والآلوبيورينول لن تفرّج هجمة النقرس الحادة.

النقرس الراجع، النقرس التوفي، والنقرس المسبّب للضرر الكلوي (اعتلال الكلية النقرسي)

Recurrent gout, tophaceous gout, and gout causing renal damage (gout nephropathy)

يبدو معقولاً من حيث المبدأ معالجة فرط إنتاج اليورات بالآلوبيورينول allopurinol ومعالجة قلة إطراحها بدواء محفّز لبيلة حمض اليوريك. يستحب معظم المرضى جيداً للآلوبيورينول من الناحية العملية، والذي يعد دواء الاختيار، ولاسيما مع اختلال وظيفة الكلية؛ يمكن إعطاء محفّز لبيلة حمض اليوريك uricosuric كإضافة. ويبدأ بالمعالجة عندما تتعدّى يورات المصل على نحو ثابت 0.6 ميلي مول/لتر ويكون لدى المريض ثلاث هجمات نقرسية حادة أو أكثر في السنة.

ينبغي البدء بالآلوبيورينول في الفترة الهادئة quiescent لأنه يُطيل هجمة النقرس إن بُدء به أثناء إحداها، وقد يُورث الهجمة حتى إذا بُدء به أثناء هدأة المفاصل. إن الانخفاض السريع ليورات البلازما بأي وسيلة قد يُورث نقرساً حاداً، ربما بسبب ذوبان التّوف tophi. لذا من المعتاد إعطاء معالجة وقائية تشبّطية كابنة بالاندوميثاسين، أو الكولشيسين أو الستيرويد للتغطية أثناء الشهرين الأولين من المعالجة بالآلوبيورينول أو بمحفّز لبيلة حمض اليوريك. إن المريض الذي يُختبر بأن الدواء فقط سيمنع النقرس، ويُصاب فجأةً بهجمة وخيمة، يمكن أن يخلق ذلك عنده انطباعاً غير محبب. يجب عدم تناول الأسبرين بالتزامن مع محفّزات أخرى لبيلة حمض اليوريك إذ إنه يتداخل مع فعلها (أخبر المريض بهذا). يمكن استخدام الكولشيسين أو الاندوميثاسين عند توقّع الهجمة الحادة، ومثال ذلك، بعد الجراحة مباشرة. وإن إقناع المريض بتجنّب زيادة النظام الغذائي المزمّنة أو تجنب الإغواء الحاد للطعام يعدّ أيضاً وثيق الصلة (راجع ما سيأتي):

لن تلاحظ المنفعة من خفض يورات البلازما في أسابيع قليلة. وينبغي إحكام المداواة للمحافظة على يورات البلازما في

ويزيد إطراحه في البول. ونحصل على الفعل المفيد المحفّز لبيلة حمض اليوريك بجرعة بدئية 100 - 200 ملي غرام/يوم بالفم مع الطعام، وتُزاد على مدى أسبوعين إلى ثلاث أسابيع إلى 600 ملي غرام/يوم، التي ينبغي الاستمرار بها حتى يصل مستوى حمض يوريك المصل إلى الطبيعي. ثم يمكن إنقاص الجرعة للمحافظة على هذا المستوى، وقد تكون 200 ملي غرام/يوم.

ينبغي التأكيد على استهلاك السوائل 2 لتر/يوم على الأقل، أثناء المعالجة البدئية، لمنع بيلة بلورات اليورات. وعندما تكون حمولة حمض اليوريك مرتفعة high، يجب الاهتمام بحمل البول قلوياً بوساطة خليط سترات البوتاسيوم 12 - 24 Potassium Citrate Mixture غرام/يوم مع الماء بالفم، أو مسحوق بيكربونات الصوديوم 5 - 10 غرام/يوم مع الماء بالفم، والإعادة مرة ثانية لمنع تكوين بلورات حمض اليوريك في السبيل البولي. وتُعدّ الآثار الضائرة الأخرى معدية معوية على نحو رئيسي؛ يمنع استعمال السلفينيرازون في القرحة الهضمية.

يُعدّ الفينوفبرات fenofibrate دواءً مضاداً لفرط شحوم الدم antihyperlipidaemic مع فعل إضافي مُحفّز لبيلة حمض اليوريك uricosuric.

معالجة النقرس TREATMENT OF GOUT

النقرس الحاد Acute gout

يُعالج النقرس الحاد عادةً بوساطة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بجرعة كاملة. ويستخدم أي دواء يمكن تحمّله (باستثناء الأسبرين الذي يُعزّز بجرعته الخفيفه احتباس اليورات urate، راجع ما سيأتي)؛ كثيراً ما يُختار الاندوميثاسين لفعله القوي المضاد للالتهاب ولنجاعته. وعندما يُبدأ بالمعالجة باكراً، يمكن إنهاء الهجمة في بضع ساعات. ويفيد الكولشيسين عندما يمنع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. وإذا لم يكن الكولشيسين ولا NSAIDs مُتحمّلين، يستعمل البريدنيزولون 40 ملي غرام/يوم، ويتناقص تدريجياً على مدى أسبوع، حيث يُعدّ

المجال الطبيعي. وقلما يمكن التحلي عن ذلك.

النقرس التوفي المزمن Chronic tophaceous gout
كثيراً ما يمكن إنقاص حجم التوف tophi أو حتى إزالتها عبر الاستخدام المطول للألوبيورينول والعوامل المحفزة لبيلة حمض اليوريك.

تأثير النقرس بمدرات البول، والأسبرين Precipitation of gout by diuretics and aspirin
يمكن لأي إدرار diuresis عنيف أن يؤرث نقرساً حاداً عبر إحداثه لنفاذ depletion الحجم مما ينتج عنه زيادة عود امتصاص جميع المواد التي يعاد امتصاصها جزئياً فقط في الحالة الطبيعية في الأنبوب الداني proximal tubule، بما في ذلك اليورات. وأكثر من ذلك، إن معظم مدرات البول هي حموض عضوية يمكنها التنافس مع اليورات على الإفراز من الأنبوب الكلوي. ويُعدّ النقرس المُحرّض بمدر البول ذا أهمية خاصة عند المسنين، الذين قد يكون وضعهم الصحي غير نموذجي. وربما يكون السبيرونولون الوحيد بين مدرات البول الذي لا يُحرّض على فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia. ولا تؤدي نوبة النقرس ضمن هذه الأحوال إلى إعطاء وصف الألوبيورينول مدى الحياة.

الخلاصة

- يُعدّ الالتهاب جزءاً أساسياً من الاستجابة المناعية الطبيعية، ولكنه يؤدي إلى المرض عندما يكون غير مُسيطر عليه ومستديماً.
- توفر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تقريباً للأعراض بنائياتها المسكنة والمضادة للالتهاب ولكنها لا تُعكّل مسار داء المفصل الالتهابي.
- أدى اكتشاف نظائر الإنزيم COX-1 و COX-2 إلى تطوير أدوية انتقائية على COX-2، تُعدّ أقل إحداثاً للسمية المعدية المعوية.
- تستعمل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs للوقاية من تخريب المفاصل الملتهبة؛ هذه الأدوية سامة بشدة ويتطلب استعمالها رصداً حريصاً.
- سمح استعراف دور الوسائط الطبيعية وفهمها بابتكار عوامل تخليقية Synthetic يمكنها تعديل الاستجابات الالتهابية، ومثال ذلك، العوامل المضادة لحامل نخر الورم anti TNF agents، والإيتانيرسبت etanercept والإنفليكسيماب infliximab.

ينداحل الأسبرين مع توازن إفراز اليورات وعود

امتصاصها في الأنبوب الكلوي (أنظر سابقاً) بأسلوب معتمد على الجرعة. والنتيجة هي أن الأسبرين يجرعه المنخفضة (1 أو 2 غرام/يوم) يُنقص إطراح اليورات ويرفع تركيزها البلازمي؛ أما الجرعات المرتفعة (> 5 غرام/يوم) فتُعدّ محفزة لبيلة حمض اليوريك وتُخفض التركيز البلازمي ولكنها ضعيفة التحمل جداً كي تكون مفيدة للنقرس.

النظام الغذائي والكحول والنقرس

Diet, alcohol and gout

تسبب البورينات purines الغذائية، بمساهمة هامة في فرط حمض يوريك الدم وينبغي للرضى تجنب زيادة الأغذية التي تحتوي البورينات، ومثال ذلك، بنكرياس العجل أو الحُمْل sweetbread (البُنكرياس، الثيموس thymus)، الكلاوي، السردن، سلطات مرق اللحم gravies، المخ (النخاعات) brain، سَمَك الصير/البَلَم anchovies، الكبد. يميل مرضى النقرس أيضاً إلى زيادة الوزن، وينقص خفض الوزن من اليورات في البلازما.

أما معرفة أن الكحول يحرّض النقرس الحاد فهي قديمة العهد، ومشهورة في القصيدة التالية:

إنّ مذاق الحمر، تَوَلَّف مع النقرس،
ويلازمه للأبد

ولا سبيل للشك بذلك

ولا احتمال، ولا مكان حتى لِشَبَح الشكِّ

ولا توجد إمكانية للشك على الإطلاق¹¹.

ولكن المؤلف لم يعرف الآليات mechanisms.

اعتلال المفصل البيروفسفاتسي التكلّسي الحاد (النقرس الكاذب)

ACUTE CALCIFIC PYROPHOSPHATE ARTHROPATHY (PSEUDOGOUT)

يُعالج النقرس الكاذب (كُلَّاس الغضاريف chondro-calcinosis، بلورات بيروفسفات الكالسيوم ثنائية الماء)

¹¹ أغنية Don Alhambra في الفصل 1 من أوبرا Savoy The Gondoliers or the King of Barataria WS Gilbert، opera (1836-1911).

Fitzgerald G A, Patrono C 2001 The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New England Journal of Medicine* 345: 433-442

Goodnow C C 2001 Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune disease. *Lancet* 357: 2115-2121

Hawkey C J 1999 Cox-2 inhibitors. *Lancet* 353: 307-314

Lee D M, Weinblatt M E 2001 Rheumatoid arthritis. *Lancet* 358: 903-911

Lipworth B J 1999 Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 353: 57-62

Parkin J, Cohen B 2001 An overview of the immune system. *Lancet* 357: 1777-1789

Seymour H E, Worsley A, Smith J M, Thomas S H L 2001 Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 51: 201-208

Sneader W 2000 The discovery of aspirin: a reappraisal. *British Medical Journal* 321: 1591

Walker-Bone K et al 2000 Medical management of osteoarthritis. *British Medical Journal* 321: 936-940

Wolfe M M, Lichtenstein D R, Singh G 1999 Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 340: 1888-1999

بطريقة مشابهة للنقرس الحاد. تُعد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs نافعة، ولكن لا يوجد دور للألوبيورينول هنا. وقد يكون الكولشيسين مفيداً للوقاية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Albert L J, Inman R D 1999 Molecular mimicry and autoimmunity. *New England Journal of Medicine* 341: 2068-2074

Broe M E, Elseviers M M 1998 Analgesic nephropathy. *New England Journal of Medicine* 338: 446-452

Choy E H S, Panayi G S 2001 Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 344: 907-916

Creamer P, Hochberg M C 1997 Osteoarthritis. *Lancet* 350: 503-509

Delves P J, Roitt I M 2000 The immune system. *New England Journal of Medicine* 343: 37-49 (and also subsequent articles in this extensive series on *Advances in Immunology*)

Emmerson B T 1996 The management of gout. *New England Journal of Medicine*, 334: 445-451

الأدوية والجلد

Drug and the skin

الكيميائي للدواء المفرد).

- درجة إمالة الطبقة المتقرنة (تُنقص الإمالة hydration المقاومة تجاه انتشار الدواء).

تُصمَّم السواغات (الأسُس¹ bases) لتتفاوت في مدى زيادة إمالة الطبقة المتقرنة، إذ تُعزَّز مثلاً كريمات الزيت في الماء الإمالة (انظر لاحقاً). تحتوي بعض السواغات أيضاً مواداً يقصد منها تحسين النفاذ penetration، مثل السكوالان squalane.

يتفاوت الامتصاص خلال الجلد الطبيعي وفقاً للمقر؛ إذ يكون منخفضاً نسبياً في أخمص القدم وراحة اليد، ويزداد على نحو مُترق في الساعد، والفروة scalp، والوجه حتى الصَّفْن scrotum والفَرْج vulva حيث يكون الامتصاص مرتفعاً جداً. ويزداد الامتصاص مع تضرُّر الجلد بالالتهاب، أو الحرق أو التقشر exfoliation.

يزداد الامتصاص بما يعادل 10 مرات مع استخدام الضماد الإطباقى occlusive dressing (غشاء بلاستيكي كتييم) (تُعَدُّ حفاظات الأطفال البلاستيكية إطباقية (مُسَدَّة) وبعض المراهم إطباقية جزئياً). وقد تشج سمية systemic toxicity بمسرعة خطيرة من استخدام الضماد الإطباقى فوق مساحات واسعة. سرعان ما ينتشر الدواء من الطبقة المتقرنة إلى البشرة epidermis ثم إلى الأدمة dermis، حيث يدخل الدوران الميكروي الشعري للجلد، وهكذا يدخل الدوران المجموعي. وقد توجد درجة من الاستقلاب قبل المجموعي presystemic

¹ المكوّن الرئيسي في المزيج.

الملخص

- تُوصف هنا المعالجة الموجهة إلى الجلد بصورة أساسية.
- الحرائك الدوائية للجلد
- المستحضرات الموضعية: سواغات إيتاء الأدوية إلى الجلد؛ المُطَرِّيات، المستحضرات الحائلة ومساحيق التفتير؛ المسكنات الموضعية؛ مضادات الحكة؛ الستيرويدات قشر الكظرية؛ حاجبات أشعة الشمس.
- التفاعلات الجلدية الضائرة للأدوية.
- الاضطرابات إفرادياً: الصدفية، العُد، الشرى، عداوى الجلد.
- من السهل فعل الكثير من الأذى أكثر من المرض بوساطة الأدوية الفعولة، وهذا صحيح فعلياً ولاسيما في أمراض الجلد.
- فالتعدد من الآفات الجلدية تحدث بالاستخدام المجموعي أو الموضعي للأدوية، وغالباً ما تأخذ شكل فرط تحسس عاجل أو آجل.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

تُعَدُّ الطبقة المتقرنة stratum corneum (طبقة الكيراتين السطحي) حائلاً رئيسياً لنفاذ الأدوية في الجلد، ومستودعاً للأدوية؛ فيمكن أن يكون الكورتيكوستيرويد قابلاً للكشف حتى بعد 4 أسابيع على تطبيقه المفرد.

تُقَدَّم الأدوية في سواغات vehicles، ومثال ذلك، الكريم والمرهم، ويتعيّن دخولهما إلى الجلد من خلال:

- معدل انتشار الدواء من السواغ إلى سطح الجلد (يعتمد هذا على غمط السواغ، انظر لاحقاً).
- تقاسم الدواء بين السواغ والطبقة المتقرنة (المَلَمَح الفيزيائي

(المرور الأول) في البشرة والأدمة، وهو مَلَمَح مرغوب بالمدى الذي يَحُدُّ من التأثيرات المجموعية.

تستخدم الآن تُظَم الإيتاء بطريق الجلد Transdermal delivery systems لإعطاء الدواء عن طريق الجلد من أجل التأثير المجموعي (راجع الفصل 7).

المستحضرات الموضعية

Topical preparations

يفضَّل التفكير بها تحت العناوين التالية:

- سواغات إيتاء الأدوية إلى الجلد.
- المُطَرِّيات والمستحضرات الحائلة ومساحيق التعفير.
- المسكنات الموضعية.
- مضادات الحكة.
- الستيرويدات القشرية الكظرية.
- حاجبات أشعة الشمس.
- مواد متنوعة.

سواغات إيتاء الأدوية إلى الجلد

VEHICLES FOR PRESENTING DRUGS TO THE SKIN

توصف التركيبات formulations بغرض إنقاص محتوى الماء. وإن جميع التركيبات المعتمدة على الماء، يجب أن تحتوي على حوافِظ preservatives، مثل كلوروكريزول chloro-cresol، ولكن قلَّما تسبب هذه الحوافِظ التهاب الجلد التماسي الأرجي allergic.

الدهونات أو الضمادات الرطبة

Lotions or wet dressings

يُعَدُّ الماء المُكوِّن الأهم. تستخدم الضمادات الرطبة عموماً لتلطيف الحكة وتبريدها وتفريجها في الآفات الحادة الملتبِّهة، ولاسيما عند وجود نُضَح كثير، وفي الإكزيمة التأتبية atopic eczema. تنقص إعادة التطبيق المتكرر والتأثير المبرِّد لتبخُّر الماء الاستجابة الانتهائية بتحريض التضيُّق الوعائي السطحي. يُمكن استخدام محلول كلوريد الصوديوم 0.9% أو محاليل

المواد القابضة² astringent، مثل، دَهون أسيتات الألمنيوم، أو نقوعات برمنغنات البوتاسيوم potassium permanganate والتي يُقارب تركيزها 0.05%. ويُمكن لاستخدام الدهونات أو الضمادات الرطبة فوق مساحات شاسعة جداً أن يخفض حرارة الجسم بدرجة خطيرة عند الشخص المعمر أو العليل جداً.

إنَّ دَهونات الرَّج shake lotions، مثل دَهون الكالامين هي أساساً طريقة ملائمة لتطبيق المسحوق على الجلد (انظر المساحيق المُعْفَرَة، الفصل 16)، مع تريد إضافي بسبب تبخُّر الماء. ويمنع استعمالها عند وجود نُضَح exudate كبير بسبب تشكُّل الجُلْبَات/الوَسَف crusts. وكثيراً ما تُسبِّب الدهون بعد تبخُّرها جفافاً زائداً للجلد، ولكن يمكن إنقاص ذلك إذا كانت تتضمن الزيوت، مثل دَهون الكالامين calamine الزيتسي.

الكريمات Creams

وهي مستحلبات emulsions إمَّا الزيت في الماء (عَسُولَة) كريمات مُزَوَّقة "cosmetic" مُضْمَحَلَة "vanishing" أو الماء في الزيت. ويسمح محتوى الماء في الكريم بذلك جيداً. ونحصل على التأثير المبرِّد (الكريمات الباردة cold creams) من هاتين المجموعتين بوساطة تبخُّر الماء.

كريمات الزيت في ماء Oil-in-water creams، ومثال ذلك، الكريم المائي (انظر المرهم الاستحلابي)، تمتزج مع النجيج discharge المصلي وتفيد لاسيما كسواغات للأدوية الفعالة الذوابة في الماء. ويمكن أن تحتوي عاملاً مُرطَّباً (خافضاً للتوتر السطحي) (سيتوماكروغول cetomacrogol). يستخدم الكريم المائي أيضاً كمطر emollient. يمكن إضافة مكوِّنات متنوعة أخرى إليه، ومثال ذلك، الكالامين، والزنك.

كريمات الماء في الزيت Water-in-oil creams، ومثال ذلك، الكريم الزيتسي وكريم الزنك اللذان يسلكان سلوك الزيوت من حيث عدم امتزاجهما مع النجيج المصلي

² القوابض astringents عبارة عن مُرْسَبَات بروتين ضعيفة، مثلاً، مشتقات حمض التانيك tannins، وأملاح الألمنيوم والزنك.

الجافة والمتوسفة scaly المزمنة، مثل الإكزيما التأتبية atopic eczema، وكسواغات؛ هي غير ملائمة عند وجود نضح exudation كبير. يصعب إزالتها إلاً بالزيت أو المنظفات وتنسّم بالفقدارة messy ولا تلائم الجلد الشعري على وجه الخصوص. يحتوي مرهم اليرافين على شمع العسل beeswax واليرافين والغول السيتوستيريلي.

الكولوديونات Collodions

تُعَدُّ الكولوديونات مستحضرات لثبرات السلولوز (بيروكسيلين pyroxylin) المذابة في مذيب عضوي. سرعان ما يتبخر المذيب ويستخدم الفلم film المرّن الناتج لحمل hold الدواء، ومثال ذلك، حمض الساليسيليك، في تماس مع الجلد. وهي مُحَرَّشَة ولهبوبة (قابلة للاشتعال) وتستخدم لعلاج المساحات الصغيرة من الجلد فقط.

العجائن (المعالجين) Pastes

العجائن، ومثال ذلك، عجينة مركب الزنك، هي مراهم مُمَيِّسَة stiff، ونصف إطباقية semiocclusive تحتوي مساحيق غير ذوّابة. وهي لصوقة جداً وتُقدّم حماية جيدة للآفات المتحدّدة، وتمنع انتشار المكونات الفعّالة إلى الجلد المحيط. ومحتواها من المسحوق يُمكنها من امتصاص مقدار متوسط من النحيج discharge. يمكن استخدامها كسواغات، ومثال ذلك، عجينة قطران الفحم، وهي عجينة مركب الزنك مع 7.5% من قطران الفحم. تستخدم عجينة لاسار Lassar's paste (معمون أكسيد الزنك) كسواغ للأثرالين dithranol في معالجة اللويحة الصدفية plaque psoriasis.

المُطَرِّيات والمستحضرات الحائلة ومساحيق التعفير

EMOLLIENTS, BARRIER PREPARATIONS AND DUSTING POWDERS

المطريات Emollients تُميه الجلد وتلطّف الحالات الوسفية الجافة وتصلقها. تحتاج للتطبيق المتكرّر إذ إنّ تأثيراتها قصيرة الأمد. توجد أنواع من المستحضرات لكن يعدّ الكريم المائي فعلاً عند استخدامه كبديل للصابون إضافة لاستخدامه كسواغ (كما سبق). يمكن إضافة مكونات أخرى متنوعة إلى المطريات، ومثال ذلك، المنثول أو الكافور أو الفينول لتأثيره

serous discharges، ولكن ميزتهما الرئيسية على المراهم هي أن محتواهما المائي يجعلهما أسهل امتداداً spread ويُعطيان تأثيراً مُزوّقاً أفضل. تعمل هذه الكريمات كمزوّقات lubricants ومُطَرِّيات، ويمكن استخدامها على الأجزاء الشعرية. يمكن استخدام كريمات الماء في الزيت كسواغات للمواد الذوّابة في الشحم. إن الجلد الجاف يعوزه الماء بدرجة رئيسية، فيحتاج إلى المواد الزيتية لتوفير حائل يُنقص تبخّر الماء، أي وجود الزيوت يسهم في إمالة البشرة.

المراهم Ointments

إنّ المراهم شحمية وأنخن من الكريمات. وبعضها أليف للشحم lipophilic ومُسَرِّط hydrophilic معاً، أي يُعزّز عند تطبيقه إمالة البشرة، ولكنه يعد أيضاً مزوّجاً مع الماء. وكثيراً ما تتركّب الأسس المرهمية الأخرى من الشحم؛ لها تأثير مُمَيِّ (hydrating). يمنعها فقدان الماء من الجلد وتستخدم في حالات الجفاف المزمن. تحتوي المراهم حواف قليلة وقلماً تميل للحسيس sensitise. ثمة نوعان رئيسيان:

المراهم الذوّابة في الماء water - soluble ointments تتضمن أمزجة من الماكروغولات macrogols وجليكولات البولي إيثيلين؛ ويمكن أن يتغيّر اتساقها سريعاً. وهي سهلة الغسل وتستخدم في ضمادات الحروق، وكمزوّقات وسواغات تسمح بالمرور السريع للأدوية في الجلد، ومثال ذلك، الهيدروكورتيزون.

المرهم الاستحلابي Emulsifying ointment يُصنّع من شمع wax استحلابي (الغول السيتوستيريلي cetostearyl alcohol ولوريل سلفات الصوديوم sodium lauryl sulphate) واليرافينات paraffins. وما الكريم المائي إلا مُستحلب emulsion الزيت في الماء لمرهم استحلابي.

المراهم اللااستحلابية Nonemulsifying ointments لا تتمزج مع الماء. تلتصق بالجلد لمنع التبخر وفقدان الحرارة، أي يمكن أن تُعدّ شكلاً من الضماد الإطباق (مع زيادة الامتصاص المجموعي للمكونات الفعّالة)؛ قد يحدث تعطين maceration للجلد. تساعد المراهم اللااستحلابية في الحالات

الخفيف كمضاد للحكة وأكسيد التيتانيوم والزنك كقابضات
astringents.

المستحضرات الحائلة **Barrier preparations**. اُبتكرت أنواع مختلفة للاستخدام في الطب، وفي الصناعة والمنزل لتلطيف التهاب الجلد. تعتمد على المواد المتفردة repellent للماء، ومثال ذلك، مركبات السيليسيوم silicones (كريم ثنائي الميثيكون)، وعلى الصوابين والمواد التي تُشكل رُسابة كتيمة (التيتانيوم، الزنك، الكالامين). تفيد المستحضرات الحائلة في حماية الجلد من النجيج والمفرزات (حالات فقر القولون colostomies، وطَّح الحفاظ napkin rash) ولكنها غير فعالة عند استخدامها في شروط العمل الصناعية. والحقيقة أنه يمكن لبعض الكريمات الحائلة ذات الخواص المهيجة irritant أن تُعزِّز نفاذ المواد الضارة بطريق الجلد. المطري البسيط بعد العمل يكون أكثر فعالية.

قد تكون بخاخات السيليسيوم Silicone والإطباقات occlusives، مثل الضمادات الغروانية المائية فعالة للوقاية من قرحات الإنضغاط pressure sores وفي معالجتها. إن كريمات تقنيع Masking (المستحضرات المموهة comouflaging) الآفات المشوهة القائمة والكريهة، ذات قيمة عظيمة من وجهة نظر الضحايا³. ويمكن أن تتكوّن من أكسيد التيتانيوم في أساس مرهمي مع مُلوّن ملائم للمقر المصاب وللمرضى.

مساحيق التعفير Dusting powders ومثال ذلك النشا الزنكي zinc starch والطلق⁴ talc، قد تُبرّد من خلال زيادة الباحة السطحية الفعالة من الجلد وتُنقص الاحتكاك بين سطوح الجلد بفعلها المُزلّق. وتُسبب بفعلها الماصّ المفيد التقشّر crusting عندما تطبق على الآفات الناضجة exudative ويمكن استخدامها منفردة أو كسواغ ومثال ذلك

³ يُقدّم الصليب الأحمر في المملكة المتحدة خدمة المموهة التزييني cosmetic camouflage عن طريق أقسام الجلدية في المستشفيات.

⁴ الطلق talc هو سيليكاكات المغنيزيوم. يجب عدم استخدامه لتعفير قفازات الجراحة إذ يسبب الأورام الحبيبية granulomas إذا وصل إلى الجروح أو إلى تجاويف الجسم.

مبيدات الفطريات fungicides.

الهلامات Gels or jellies هي محاليل غروانية نصف صلبة أو مستعلقات suspensions تستخدم كمزلاقات وسواغات للأدوية. وكثيراً ما تفيد لعلاج فروة الرأس.

المسكنات الموضعية TOPICAL ANAESTHETICS

المُهيجات المقابلة Counterirritants والمُحمرات rubefacients هي مُهيجات تنبه النهايات العصبية بتماسها مع الجلد لتفريغ الألم في الجلد (مثل الألم التالي للهربس post herpetic)، والأحشاء أو العضل، المُزوّدة بالجزر العصبي نفسه، وتسبب جميعها التهاب الجلد بحيث يصير مُحمرّاً ومن هنا أطلق الاسم المُحمرات rubefacients. وغالباً ما تكون فعالة ولا يزال طَرز الفعل الدقيق مجهولاً.

وإن أفضل المُهيجات المقابلة هي عوامل فيزيائية، ولاسيما الحرارة. تستخدم أدوية كثيرة على كل حال لهذه الغاية وتتوفر أيضاً مستحضرات مناسبة تحتوي الساليسيلات، والنيكوتينات المنثول، والكافور camphor والكابسيسين capsaicin (يستنفذ المادة P في الجلد).

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الموضعية Topical NSAIDs (راجع الفصل 15) تستعمل للتخلّص من الألم العضلي الهيكلي.

المخدّرات الموضعية Local anaesthetics يتوفّر الليدوكائين والبريلوكائين prilocaine كهلامات gels، ومراهم وبخاخات لتوفير إحصار عكوس للتوصيل conduction على طول الأعصاب الجلدية. (انظر الفصل 20). يحمل البنزوكائين والأميثوكاين amethocaine (تتراكاين tetracaine) اختطاراً عالياً للحسّيس sensitisation.

تُنتج بخاخات الضبابات aerosol sprays الطيارة التي يفضلها الرياضيون، تسكيناً بالترديد وتأثيرها كغُفل placebo.

مضادات الحكة ANTIPRURITICS

إن آليات الحكة محيطية ومركزية. تمرّ النبضات impulses على طول ألياف العصب نفسه كنبضات الألم، ولكن يختلف

الآفة أو إحاطتها بعصابة طبية في منع أي خدش أو احتكاك إضافي.

تستخدم مستحضرات الكورتيكوستيرويد الموضعية لعلاج السبب الالتهابي المُستَبطَن للحكة كالأكرزما.

يُعدّ تطبيق التبريد مثل المنشول 0.5 - 2% في كريم مائي مضاداً للحكة، ربما بفعله المحذّر الموضعي الضعيف.

وقد يُساعد الكالامين القوابض (أستات الألمنيوم، حمض التانيك). لا تُقدّم المخدرات الموضعية أي حلّ طويل الأمد ومن الأفضل تجنبها لأنها تميل إلى تحسيس الجلد؛ يُعدّ الليغنوكاين lignocaine أقل إزعاجاً في هذا السياق. يمكن أن يساعد الدوكسيبين doxepin الموضعي في الحكة الموضعية، ولكن استخدامه المكثف يجرّض على التهدئة sedation؛ يُجرّض على التهاب الجلد التماسي، مثل مضادات الهيستامين الموضعية الأخرى.

إن الكروتاميتون crotamiton المبيد للحلّم acaricide ذو فعل نوعي مضاد للحكة ولكنه غير مُفسّر، على الرغم من كونه مهيجاً.

الحكة الشرجية Pruritus ani يجري تديرها بالتركيز على النظافة، وبالمطريات، مثل الغسل بكريم مائي، وتطبيق كورتيكوستيرويد ضعيف مع مطهر antiseptic/مضاد للمبيضة anticandida لمدة وجيزة قدر الإمكان (تُعدّ بعض الحالات التهاباً جلدياً عصبياً neurodermatitis). تعد حساسية التماس الثانوية، مثلاً، للمخدرات الموضعية شائعة.

الستيرويدات القشرية الكظرية

ADRENOCORTICAL STEROIDS

التأثيرات. تمتلك الستيرويدات الكظرية مجالاً من الأفعال (راجع الفصل 34) يُعدّ بعضها وثيق الصلة بالاستخدام الموضعي ومنها:

- كَبَت الالتهاب، لاسيّما بوجود عامل أرجي، وإنقاص الاستجابات المناعية.
- الفعالية المضادة للتفتّل antimitotic تكبت تمايز خلايا الكيراتين، والأرومات الليفية واللمفاويات (تفيد في الصدفية، ولكنها تسبب نخافة الجلد أيضاً).

الإحساس المُختبَر كفيّاً ونوعياً عن الألم. تُطلَق البيبتيدات الداعية المنشأ في الجهاز العصبي المركزي، ويمكن للنالكسون naloxone أن يُفرّج بعض حالات الحكة المعنّدة. ويُسهّم التحرير الموضعي للهيستامين والأدوية التلقائية autacoids الأخرى أيضاً وقد تكون مسؤولة عن كثير من الحكة الناجمة عن التفاعلات الأرجية الشروية urticarial. وقد يفسّر الهيستامين المُطلَق بتأثير الأملاح الصفراوية بعضاً من حكة اليرقان الانسدادي. وتُكتشف الوسائط الكيميائية الأخرى كذلك، ومثال ذلك، السيروتونين والبروستاغلاندينات.

الحكة المُعَمَّنة Generalized pruritus

لا بدّ من البحث عن السبب المُستَبطَن في غياب الجلّاد dermatosis الأوّلي، ومثال ذلك، عَوَز الحديد، أو بعض الفشل الكبدي أو الكلوي والورم اللّمفي lymphoma، يبقى بعض المرضى الذين يتعرّضون إزالة السبب عندهم أو معرفته.

مضادات الهيستامين (المستقبلة H₁)، لاسيّما الكلورفينامين chlorphenamine والهيدروكسيزين hydroxyzine، تستعمل فموياً لتأثيرها المهدئ sedative أو المزيل للقلق anxiolytic (ما عدا حالة الشرى urticaria)؛ لا يجب تطبيقها موضعياً لفترة طويلة بسبب إخطار الأرجية.

قد تُساعد مضادات الاكتئاب المهدئة في الحكة الوخيمة. ويمكن تفريج حكة اليرقان الانسدادي بالأندروجينات androgens ولكنها قد تزيد اليرقان. عندما يكون الانسداد جزئياً فقط، يمكن أن يفيد الكوليستيرامين colestyramine وأما المعالجة بالضوء فهي مفيدة. ويقدّم النالتركسون naltrexone تفريعاً قصير الأمد للحكة المترابطة مع الديال الدموي haemodialysis.

الحكة الموضعية Localised pruritus

يبدو أن الخدش scratching أو الاحتكاك rubbing يمنح تفريعاً بتحويل الحكة المستديمة غير المُتَحَمَّلة إلى ألم أكثر تحملاً. وقد يُخلّص الضغط المُحكّم بالإصبع الحكة. ويمكن كَسْر الحلقة المعيبة المُتَحَمَّلة في أن الحكة تُحث على الخدش الذي يؤدي بدوره إلى الآفات الجلدية الحاكّة، كما يحدث في الأكرزما المتحرّزة lichenified eczema. قد تساعد تغطية

• يُنقَص التضييق الوعائي دخول الخلايا الالتهابية والعوامل الخلطية إلى منطقة الالتهاب، يستخدم هذا الفعل (تأثير التبييض blanching على الجلد البشري) لقياس قوة الكورتيكوستيرويدات الموضعية إفرادياً.

إنّ النفاذ في الجلد محكومٌ بالعوامل المُعنونة في بداية هذا الفصل. ينبغي أن يكون السواغ ملائماً للحالة التي تُعالج: أي المراهم للحالات الجافة والوسفية، والكريم ذو الأساس المائي للإكزيمة النازة weeping.

الاستعمالات Uses. ينبغي اعتبار الستيرويدات الكظرية كمعالجة أعراضية وأحياناً كثيرة قد تكون شافية ولكنها غير وقائية. وينبغي في الحالات المثالية، إعطاء الستيرويد القوي كمساق علاجي قصير فقط وإنقاذه حالماً تسمح الاستجابة. وأن الكورتيكوستيرويدات أنفع للاضطرابات الاكزيمةائية (التأتبية، القرصاوية discoid، وإكزيما التماس) والحالات الالتهابية الأخرى غير العدوائية. وتفيد الكورتيكوستيرويدات المخففة في الصدفية. وتُؤخّر الستيرويدات الكظرية القوية جداً للجُلَدات dermatoses الحُرّونة، مثل الحزاز البسيط، والحزاز المُسطّح، والحكّاك العقدي nodular prurigo والذئبة الحمامية القرصاوية discoid.

الجدول 1.16: قياس الجرعات بوحدة ذروة الإصبع finger tip unit

للستيرويدات الموضعية.					
العمر	الوجه/ العنق	الذراع/ اليد	الساق/ القدم	الجلد (الظهر، متضمناً الإليتين)	الجلد (الظهر، متضمناً الإليتين)
3-6 شهور	1	1	1.5	1	1.5
1-2 عام	1.5	1.5	2	2	3
3-5 سنوات	1.5	2	3	3	3.5
6-10 سنوات	2	2.5	4.5	3.5	5
للبالغين	2.5	3- للذراع 3- للسان	2- للقدم لللساق	7	7
		للـ 1	للـ 6		

لا تستعمل الكورتيكوستيرويدات الموضعية لحالات الشرى وهي مضادة استطباب في العدوى الفطرية مثلاً،

والهربس/ الحلا، والقوباء impetigo، والجرب scabies، لأن العدوى تُثار وتمتد. قد يتضمن مستحضر الستيرويد الكظري مضاد ميكروبات عندما يكون مناسباً، مثل الميكونازول، وحض الفوسيديك fusidic acid، في الإكزيما العدوائية.

ينبغي تطبيق الكورتيكوستيرويد الموضعي على نحو صحيح ("Marmite rather than marmalade"). تُعدّ "وحدة ذروة الإصبع" finger tip unit مرشدة مفيدة لتثقيف المرضى (انظر الجدول 1.16).

تكفي الصعوبات والمخاطر في المعالجة الجموعية بالستيرويد الكظري لِحَصْر استعمالها للحالات الخطيرة (مثل الفقاع pemphigus والتهاب الجلد التقشري المُعمّم) غير المستجيبة للمعالجات الأخرى.

دلائل إرشادية لأجل استعمال الكورتيكوستيرويدات الموضعية

- استعمالها للتفريغ وليس للوقاية أبداً.
- اختر الفاعلية العلاجية المناسبة (انظر الجدول 2.16)، أي الخفيفة للوجه. أما في الحالات المقاومة، فاستخدم مستحضرًا قويًا جدًا، لمدة 3 أسابيع مثلاً، لانجاز السيطرة، وبثله بعدها باستخدام مستحضر أقل فاعلية.
- اختر السواغ المناسب، أي الكريم بالأساس مائي للإكزيمة النازة weeping، والمرهم للحالات الوسفية الجافة.
- استعمل مستحضرًا توليفيًا لستيرويد كظري ومضاد ميكروبات عند وجود العدوى.
- انصح المريض بتطبيق المستحضر بطبقة رقيقة جدًا، بما يكفي لجعل سطح الجلد لامعاً قليلاً.
- صِف بمقادير صغيره لكنها كافية، بحيث لا يحدث فرط استعمال خطير بدون معرفة الطبيب، مثلاً، كمية أسبوعية بحسب المجموعة (الجدول 2.16) أي: الفعولة جداً 15 غرام، الفعولة 30 غرام؛ الأخرى 50 غرام.
- ينبغي استخدام الضمادات الإطباقية لمدة وجيزة فقط. لاحظ أن أقمطة الأطفال البلاستيكية تُعدّ ضامداً إطباقياً وينبغي كذلك تطبيق أسباب الراحة والمتع الاجتماعية.

الاختيار Choice. تُصنّف الكورتيكوستيرويدات وفقاً

لفاعليتها العلاجية therapeutic potency (نجاحتها efficacy)،

⁵ المسافة من ذروة أصبع السبابة للبالغ إلى أوّل عُضَن/خط طولاني crease.

أي، بحسب الدواء والنسبة المئوية لتركيزه (انظر الجدول 2.16).

الكلوتريمازول clotrimazole. وعندما تزول العدوى يمكن الاستمرار بالكورتيكوستيرويدات منفرداً.

تستخدم الحقن داخل الآفات أحياناً لتوفير تراكيز موضعية مرتفعة بدون تأثيرات مجموعية في الجلادات dermatoses المزمنة، مثل الحزاز البسيط الضخامي hypertrophic والذئبة الحمامية القرصاوية.

الآثار الضائرة Adverse effects. تُعدّ الكورتيكوستيرويدات الموضعية المستخدمة ضمن قيود، فعالة ومأمونة. وتتمثل الآثار الضائرة للتجلي أكثر بحسب المستحضرات المُرَبَّة علاجياً على أنها قوية جداً أو قوية في الجدول 2.16.

- بالاستعمال القصير الأمد. قد تنتشر العدوى.
- بالاستعمال الطويل الأمد. يمكن أن يحدث ضمور جلدي في خلال 4 أسابيع وقد يكون عكوساً على نحو كامل أو لا يكون. ويعكس هذا الضمور فقداناً للنسيج الضام مما يسبب أيضاً الخطوط Striae (المتعذرة العكس) وعادة ما تحدث في مقرات يكون فيها النفاذ الجلدي قوياً (الوجه، والمناطق الأربية groins، والآباط axillae).

تتضمن التأثيرات الأخرى: الشعرانية hirsutism الموضعية؛ التهاب الجلد المحيط بالفم (ولاسيما عند النساء الفتيات) الذي يستجيب لسحب الستيرويد ويمكن تلطيفه بالتراسيكولين فموياً لمدة 4 - 6 أسابيع؛ وقد يحدث إزالة التصبغ depi-gmentation (موضعية)؛ والعدّ acne (الموضعي). وينبغي عدم استخدام الكورتيكوستيرويدات القوية على الوجه ما لم يكن ذلك ضرورياً. يمكن أن يؤدي الامتصاص المجموعي systemeic إلى جميع الآثار الضائرة. لاستخدام الكورتيكوستيرويدات المجموعي سرعان ما تُستقلَّب بروبيونات الفلوتيكازون والموميثازون mometasone عقب امتصاصها الجلدي ممّا يُنقص اختطار السمية المجموعية. ويحدث تثبيط المحور الوطائي النخامي سريعاً مع فرط استخدام العوامل القوية جداً، عندما ينخّص 20% من الجسم أيضاً إلى ضِداد إطباق مع عوامل خفيفة القوة. تتضمن المضاعفات الأخرى للضمادات الإطباقية، العدوى (الجرثومية، والعدوى بالمبيضات candidal) وحتى ضربة الحرارة heat

الجدول 2.16: المستحضرات الموضعية للكورتيكوستيرويدات مرَبَّة بحسب فاعليتها العلاجية.	
الفعولة جداً very potent	الكلوبيتازول clobetasol (0.05%) [وأيضاً مستحضرات ثنائي الفلوكورتولون (0.3%) difluocortolone، هالسينونيد halcinonide]
الفعولة potent	البيكلوميثازون beclomethasone (0.025%) [وأيضاً، مستحضرات البيثاميثازون betamethasone، والبوديرونيد budesonide، الديرونيد desonide، الديوكسي ميثازون، ثنائي فلوكورتولون (0.1%)، الفلوكورولون flucorolone، الفلوسينولون fluocinolone (0.025%)، الفلوسينونيد fluocinonide، الفلوتيكازون fluticasone، بورتيرات الهيدروكورتيزون hydrocortisone butyrate، الموميثازون mometasone (مرة يومياً)، التريامسينولون triamcinolone]
فعوله على نحو متوسط	الكلوبيتازون clobetasone (0.05%) [وأيضاً، مستحضرات الألكوميثازون alclometasone، الكلوبيتازون clobetasone، ديوكسي ميثازون، الفلوسينولون (0.00625%) fluocortolone، الفلواندريونولون fluandrenolone، الهيدروكورتيزون مع اليوريا urea]
فعوله على نحو خفيف	الهيدروكورتيزون (0.1 - 1.0%) [وأيضاً، مستحضرات الألكوميثازون alclometasone، الفلوسينولون fluocinolone (0.0025%)، الميثيل بريدنيزولون methylprednisolone]

ملاحظة هامة: يستند هذا الترتيب إلى العامل وإلى تركيزه: فيظهر الدواء نفسه في أكثر من ترتيب واحد.

يتعلّق اختيار المستحضر بكل من المرض ومقر الاستعمال المقصود. وكثيراً ما تلزم المستحضرات الفعولة جداً للحزاز المسطح lichen planus والذئبة الحمامية القرصاوية؛ وعادة ما تكفي المستحضرات الأضعف (الهيدروكورتيزون 2.5% - 0.5%) للأكزيما، والاستعمال على الوجه، وعند الأطفال.

عند وجود عدوى سابقة في الاضطراب الجلدي المتطلّب للكورتيكوستيرويد، يُضاف مستحضر يحتوي مضاداً للمكروبات، مثل حمض الفوسيديك fusidic acid أو

Absorbent حاجبات أشعة الشمس الماصة
sunscreens. تتمص هذه المواد الكيميائية العضوية الأشعة
UVB وأشعة UVA عند سطح الجلد (أكثر فعالية عموماً
لأشعة UVB).

للحماية من أشعة UVB: يُستعمل حمض أمينوبنزويك
aminobenzoic acid والأمينوبنزوات aminobenzoates
(O – padimate)، والسينامات cinnamates، والساليسيلات،
ومشتقات الكافور Camphors.

للحماية من أشعة UVA: البنزوفينونات benzo-
phenones (ميكسينون mexenone، أكسي بنزون oxy-
benzone)، ومركبات ثنائي بنزويل ميثان dibenzoyl-
methanes.

Reflectant حاجبات أشعة الشمس بالانعكاس
sunscreens. تعمل الفلزات الخاملة مثل أكسيد التيتانيوم،
وأكسيد الزنك والكالامين calamine، كحائل فيزيائي تجاه
أشعة UVB وأشعة UVA: هي غير جذابة تزويقياً ولكن تعدّ
مستحضرات مساحيقها الصغروية micronised الأحدث
مقبولة.

يُعبّر عن إنجاز حاجب أشعة الشمس بعامل الحماية من
الشمس (SPF) *sun protective factor* الذي يشير إلى UVB
(تُعدّ UVA أكثر استعصاءً على القياس ويُشار إلى الحماية
منها من خلال نظام التحمين النحوي بحيث يشير وجود
إشارة 4 نجوم إلى الأعظم). يعني SPF بمقدار 10 أن جرعة
أشعة UVB المطلوبة لإحداث الحُمامي erythema يجب أن
تكون أكبر بعشرة أضعاف على الجلد المحمي مقارنةً مع الجلد
غير المحمي unprotected. وينبغي تفسير SPF كمرشدة
تقريبية فقط؛ يستخدم المستهلك عملياً مقادير أكثر اعتباطيةً
وأقل منطقيةً، يُطبقها على الجلد. ينبغي أن تقي حاجبات
أشعة الشمس من أشعة UVB وأشعة UVA. تُؤكّف المركبات
الماصة والعاكسة معاً في بعض المستحضرات. وإن قابلية
المستحضر للغسيل (بما في ذلك إزالته بالتعرّق والسباحة) وثيقة
الصلة بالنجاعة وتكرار التطبيق أيضاً؛ تتفدّ بعض المستحضرات
من خلال الطبقة المتقرنة (مستحضر O – padimate) لذا فهي

stroke عند إطباق أو سدّ مساحات كبيرة. إن الكريم المضاد
للفطور الذي يحتوي الهيدروكورتيزون والمستخدم لداء
المبيضات المهبلية قد يُلوث البول ويُضلل بما يوحي بوجود
متلازمة كوشينغ⁶.

وقد تأتي التطبيقات على الجفنين إلى العين وتسبب
الزرق glaucoma.

يمكن أن تحدث السورة الارتدادية للمرض بعد الإيقاف
الفجائي للمعالجة. وقد يؤدي هذا إلى إعادة تطبيق المريض
للستيرويد وهكذا تُخلق حلقة مَعيبة.

الأرجية Allergy. قد تسبّب الكورتيكوستيرويدات،
لاسيماً الهيدروكورتيزون والبوديزونيد budesonide، أو
المكونات الأخرى في المستحضر، التهاب الجلد التماسي،
وينبغي مراعاة حدوث ذلك عندما نفثّل في الحصول على
المنفعة المتوقعة.

حاجبات أشعة الشمس SUNSCREENS

(حُرُوق الشمس والتحمس الضوئي)

يتكون الإشعاع الشمسي فوق البنفسجي (UV) من:

- UVA (320 – 400 نانومتر): التي تسبب تشيخ الجلد وترهله (تضرّر الكولاجين) وربما تسبب بسرطان الجلد.
- UVB (290 – 320 نانومتر): أكثر فعالية بحوالي 1000 مرة من UVA، يسبب التعرض الحاد الحرق الشمسي sunburn ودبغ tanning الجلد، أما التعرض المزمن فيسبب سرطان الجلد وتشيعه وترهله aging.
- UVC (200 – 290 نانومتر)، وهي تُمنع حالياً من الوصول إلى الأرض عند مستوى البحر بواسطة طبقة أوزون الستراتوسفير (الجزء الأعلى من الغلاف الجوي)، ويعتقد أن بإمكانها أن تسبب إصابة جلدية في المرتفعات الشاهقة.

حماية الجلد Protection of the skin

تكون الحماية من الإشعاع فوق البنفسجي UV فعالة
بوساطة:

⁶ Kelly C J et al 2001 Raised cortisol excretion rate in urine and contamination by topical steroids British Medical Journal 322:594

أكثر استدامةً من غيرها.

الاستعمالات Uses. لا تُعدّ حاجبات أشعة الشمس بديلاً عن الملابس الكثيفة للضوء أو عن تجنب الشمس. وتنفع على كل حال في حماية المتحسّين ضوئياً photosensitive للأدوية أو من المرض، أي من أجل الجلادات الضوئية photo- dermatoses كالتهاب الجلد التحسسي الضوئي، والطفح الضوئي المتعدد الشكل، والبرفيريات الجلدية والذئبة الحمامية. ويبدو أن الاستخدام النظامي لحاجبات أشعة الشمس يُنقّص وقوع سرطانة الخلايا الوسفية/الحرشفية squamous عند الأفراد المُعرّضين.

تستقبل الشفة السفلى جرعةً ملموسة من أشعة UV ولكنها قد تكون مهمة مع تطبيق حاجب لأشعة الشمس (توافر مُحصرات نوعية للشفة lip). ويمكن لحاجبات أشعة الشمس أن تسبب التهاب الجلد الأرجي أو التهاب الجلد الضوئي (ولكن ليس مع أكسيد التيتانيوم، بل من الممكن مع سواغه).

تكون معالجة حرق الشمس الخفيف عادةً بالدهون lotion مثل دهون الكالامين الزيتي. وتُساعد الحالات الوخيمة بالكورتيكوستيرويدات الموضعية. ويمكن لمضادات التهاب غير الستيرويدية NSAIDs كالإندوميتاسين مثلاً أن تساعد عند إعطائها في البداية، بمنعها تكوين البروستاغلاندينات.

التحسّس الضوئي Photosensitivity

يعني التحسّس الضوئي للدواء حدوث الأثر الضائر نتيجة لتفاعل الدواء مع الضوء، وعادة أشعة UVA؛ كثيراً ما يكون مقدار الإشعاع فوق البنفسجي من أنابيب الإضاءة المثالفة كافياً لإحداث ذلك.

أما الأدوية المأخوذة مجموعياً Systemically والتي يمكنها تحريض التحسّس الضوئي فهي كثيرة. ومن بين المجموعات الدوائية المقدّمة لاحقاً، فإن المُبلّغ عنها على نحو أشيع هي⁷:

مضادات التفتّل antimitotics: الداكاربازين dacarba-

zine، الفينبلاستين vinblastine.

مضادات الميكروبات antimicrobials: الديمكلوسيكلين

demeclocycline، الدوكسيسيكلين doxycycline،

حمض الناليديكسيك، السلفوناميدات.

مضادات الدّهان antipsychotic: الكلوربرومازين

chlorpromazine، البروكلوربيرازين prochlor-

perazine.

أدوية اضطراب نظم القلب cardiac arrhythmic:

الأميودارون amiodarone.

مدرات البول diuretics: الفروسيמיד frusemide (-furo)

(semide)، الكلوروتيازيد، الهيدروكلوروثيازيد.

مشتقات حمض الفيريك fibric acid: مثل الفينوفيرات

fenofibrate.

خافضات سكر الدم hypoglycemic: التولبوتاميد tolbu-

tamide.

مضادات التهاب غير الستيرويدية: البروكسيكام.

السورالينات psoralens (انظر لاحقاً).

تتضمّن المواد المطبّقة موضعياً Topically، والتي تسبب تحسّساً ضوئياً:

حمض البارامينوزويك وإستراته (المستخدمة

كحاجبات لأشعة الشمس)

مشتقات قطران الفحم coal tar

السورالينات psoralens من عصارات النباتات المتنوعة

(مثل زيت البيرغاموت bergamot)

6 - ميثيل الكومارين (المستخدم في العطور، ومعاين

الحلاقة، وحاجبات أشعة الشمس).

ثمة شكلان من التحسّس الضوئي هما:

السمية الضوئية Phototoxicity، مثل السمية الدوائية،

هي تأثير طبيعي لجرعة مرتفعة جداً من أشعة UV عند شخص

يتعرّض للدواء أيضاً. ويشبه التفاعل حروق الشمس

sunburn. وتعود العتبة threshold إلى الطبيعي عند سحب

⁷ هذه المعطيات من الرسالة الطبية عام 1995، Date from The Medical

Letter 1995 37:35.

الدواء. تُحرّض بعض الأدوية، خاصة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، "الريفيرية الكاذبة pseudo-porphyrin"، المشابهة سريريًا للريفيرية الجلدية الآجلة tarda porphyria cutanea، والتي تتجلى بهشاشة الجلد، والنفطات blisters، والدُخنيات milia على المساحات المُعرّضة للشمس، وعلى ظاهِر اليدين بوضوح.

الأرجية الضوئية Photoallergy فهي مثل الأرجية الدوائية، أي هي تأثير مناعي مُتواسط بالخلايا يحدث عند بعض الأفراد فقط، وقد تكون وخيمة حتى مع الجرعة الصغيرة. تُعدّ الأرجية الضوئية الناجمة عن الأدوية نتيجة لتفاعل كيميائي ضوئي يحدث بواسطة أشعة UVA بحيث يتوَلَّف الدواء مع بروتين النسيج ليكون مستضدًا antigen. وقد تستندم التفاعلات لمدة سنوات بعد سحب الدواء؛ عادةً ما تكون إكريميائية.

الحماية المجموعية Systemic protection كمُقابل لتطبيق الدواء على المساحة المُعرّضة، ينبغي أخذها بعين الاعتبار عندما تفشل الإجراءات الموضعية. قد تكون مضادات الملاريا مثل هيدروكسي الكلوروكين فعالة، لمدة قصيرة، في الطّفح الضوئي المتعدد الشكل وفي الذئبة الحُمامية الجلدية.

السورالينات Psoralens (المستحصلة من فاكهة الليمون citrus ونباتات أخرى)، مثل الميثوكساليين methoxalen، تُستعمل لتحريض التفاعلات الكيميائية الضوئية في الجلد. فبعد الإعطاء الموضعي أو المجموعي للسورالين psoralen والتعرض اللاحق لأشعة UVA يحدث تفاعل حَمَامَوِيّ erythematous بدرجة أعمق من حرق الشمس الاعتيادي وقد لا يصل إلى مستواه الأعظمي إلا بعد 48 ساعة (يلغ حرق الشمس إلى ذروته أثناء 12 - 24 ساعة). يجري تنشيط الخلايا الميلانينية melanocytes ويحدث التصبغ على مدى الأسبوع التالي. يُستخدم هذا الفعل لإعادة تصبغ المساحات المُرّالة التصبغ المشوهة كالبهاق vitiligo عند الأشخاص ذوي الجلد الأسود.

يتأثر السورالين psoralen بوجود أشعة UVA مع الدنا DNA، مكونًا مُثنويات الثيمين dimers thymine، ويُبطئ

تخليق الدنا DNA (وتستخدم المعالجة بالسورالين psoralen مع أشعة UVA (PUVA) على نحو رئيسي في الصدفية الوخيمة (مرض يتصف بزيادة تمايز proliferation البشرة)، وفي لمفوما الخلايا التائية الجلدية.

تفاعلات ضائرة وخيمة Severe adverse reactions

يمكن أن تحدث مع السورالينات والإشعاع فوق البنفسجي، ويتضمن زيادة اختطار سرطان الجلد (بسبب التطفيرية mutagenicity الموروثة inherent في فعلها)، وسرطان الأعضاء التناسلية الذكرية، والساد cataracts وتشيع الجلد السريع وترهله؛ وتستخدم المعالجة بواسطة المختصين فقط.

يُحرّض التعرض المُزمن Chronic exposure لضوء الشمس التجعد wrinkling والاصفرار بسبب التبدلات في النسيج الضام الجلدي. وكثيراً ما تُستخدم شبيهات الـ retinoids في محاولة عكس بعض هذه التبدلات النسيجية.

مواد متنوعة MISCELLANEOUS SUBSTANCES

حالات الطبقة القرنية Keratolytics تُستعمل لتحطيم النسيج غير المرغوب، مثل الثآليل warts والقرون corns. ولا بدّ من توضيح الحرص الشديد على تجنب التقرح ulceration. وتتضمن حالات الطبقة القرنية حمض ثلاثي كلور الأسيتيك trichloroacetic acid، وحمض الساليسيليك salicylic acid والكثير غيرها. ويُعدّ الريزورسينول resorcinol والكبريت sulphur حالات تقرن خفيفة وتستخدم في العدّ (حب الشباب) acne.

السكوالان Squalane يُعدّ هيدروكربوناً مُشبّعاً غير ذواب في الماء ولكنه يذوب في الشحم. ولذا ينفذ إلى الجلد، ويُعدّ سواغاً لإيلاء العوامل الدوائية؛ يقاوم الماء ويستخدم في السلس incontinence وفي الوقاية من قرحات الفراش bed sores. يوجد في المستحضرات المختلطة.

حمض الساليسيليك Salicylic acid قد يُحسن من نجاعة الستيرويد الموضعي في الاضطرابات المفرطة التقرن hyperkeratotic.

القطران Tars هي مُطهّرات خفيفة ومضادات للحكة

ضد بعض الحشرات، مثل البعوض، عملية في أحيان كثيرة. يمكن استعمال بنزوات البنزيل على الملابس؛ ثغور الغسل مرة أو مرتين.

التفاعلات الدوائية الجلدية الضائرة

Cutaneous adverse drug reactions

غالباً ما تسبب الأدوية المطبقة موضعياً أو المأخوذة مجموعياً أطفاحاً rashes. تتخذ هذه الأطفاح أشكالاً مختلفة وقد يحدث الدواء نفسه أطفاحاً مختلفة عند أفراد مختلفين.

يُعدّ التهاب الجلد التماسي الأرجي أو الهيجومي Irritant إكزيمياً وغالباً ما يحدث بتأثير مضادات المكروبات، والمخدرات الموضعية، ومضادات الهيستامين الموضعية، ويزداد شيوعاً بالكورتيكوستيرويدات الموضعية. وغالباً ما يكون بسبب السواغ الذي يُطبق فيه الدواء الفعال، ولا سيما الكريم. إن التفاعلات تجاه الأدوية المعطاة مجموعياً هي حُمامية erythematous على نحو شائع، وهي مثل تفاعلات الحصبة measles، أو القرمزية scarlatina أو الحمى المتعددة الأشكال erythema multiforme. ولا تُقدّم حلاً مفيداً للسبب. وكثيراً ما تحدث أثناء الأسبوعين الأولين من المعالجة، ولكن قد تتأخر بعض التفاعلات المناعية لعدة شهور.

ولدى المصابين بمتلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز) اختطارات زائدة للتفاعلات الضائرة، التي غالباً ما تكون وخيمة.

يمكن أن تُبدّل الأدوية وتبقى المشكلات السريرية الكثيرة نفسها ومثال ذلك: مريض ينشأ لديه طفح؛ يتناول أقرصاً مختلفة كثيرة؛ فما الدواء الذي سبّب له الطفح، وما الذي ينبغي فعله حيال ذلك؟ إن الجواب ليس إيقاف جميع الأدوية ببساطة، ويُعتدّ أن واقع القيام بفعل ذلك، غالباً ما يُكلّف بعض الشك عن حاجة المريض لهذه الأدوية في المقام الأول. تُستبعد جميع الأدوية القيّمة والقوية جداً من الاستعمال الإضافي على أرضيات غير كافية إجمالاً. فالحاجة إلى بعض الدلائل الإرشادية واضحة ولكن لا توجد مجموعة بسيطة من القواعد التي يمكنها تغطية هذا الموضوع المعقد⁸.

وتُنبط التقرّن keratinisation بطريقة صعبة الفهم. وهي مأمونة بتراكيزها المنخفضة وتستخدم في الصدفة. يحدث التحسّس الضوئي معها. وثمة مستحضرات كثيرة جداً، عادة ما تحتوي مواد أخرى، مثل مرهم قطران الفحم وحض الساليسيليك؛ وكثيراً ما يفيد إضافة الستيرويد الكظري إليه.

الإيكتامول Ichthammol هو الناتج عن تقطير قطرانسي كيريتي للسّمك المستحاثي الأحفوري (يستحصل من Tyrol النمساوية)؛ له تأثير أضعف من قطران الفحم.

أكسيد الزنك Zinc oxide يقدّم تأثيرات قابضة خفيفة، وحائلة barrier وإطباقية.

الكالامين Calamine بالأصل هو كربونات الزنك التي تكتسب لونها القرنفلي الأحمر الوردي من أكسيد الحديدك ferric المُضاف. تمتلك فعلاً قابضاً خفيفاً وتستخدم كمسحوق مُعقّر وفي الدهون المخفوقة والزيتية. ولها قيمة محدودة.

اليوريا Urea تستعمل موضعياً للمساعدة في إمالة الجلد في السّمك ichthyosis.

مُنقّرات الحشرات Insect repellents، ومثال ذلك، مضادات البعوض، والقرد، والبراغيث، مثل الديت deet (ثنائي إيثيل التولواميد diethyl toluamide)، وثنائي ميثيل فثالات dimethyl phthalate. تُطبق على الجلد وتطرد الحشرات بتبخرها أساساً. ويجب تطبيقها على الجلد المكشوف كلّهُ، وفي أحيان كثيرة على الملابس أيضاً لإنجاز غرضها (يُضّر بعضها بالمصنوعات البلاستيكية وإطارات النظارات). ويتحدد أمد تأثيرها بمعدّل تبخرها (درجة حرارة الجلد والمحيط)، وبغسلها (التعرّق، المطر، الغمر بالماء). ويمكن أن تسبب تأثيرات أرجية وسامة، ولاسيما مع طول الاستخدام. يُمتصّ حوالي 10%. وببساطة، يُعدّ السواغ الذي يُطبق به هاماً أيضاً، ويجري تطوير مادة مقبولة تُنجز تأثيراً أطول من بضعة ساعات. ولكن البديل الذي ينشُر مبيد الحشرات في البيئة يسبب تلوثاً عاماً وقتلاً غير مُميّزاً للحشرات، ولا يُعدّ مقبولاً. وتُعدّ الإجراءات البيئية الانتقائية

Hardie R A, Savin J A 1979 British Medical Journal: 1935, ⁸ to whom we are grateful for this quotation and

ينبغي طرح الأسئلة التالية في كل حالة:

- هل يمكن استبعاد أمراض جلدية أخرى؟
- هل تتوافق التبدلات الجلدية مع السبب الدوائي؟
- ما الدواء الأكثر نزعةً للمسؤولية؟
- هل توجد اختبارات إضافية جديرة بالاهتمام؟
- هل هناك حاجة إلى أي معالجة؟

إن هذه الأسئلة بسيطة ومضلة وخادعة ولكن غالباً ما تكون الإجابات صعبة.

الأطفاح الدوائية النوعية

DRUG – SPECIFIC RASHES

يمكن تمييز بعض الملامح حول الأطفاح الدوائية النوعية أو المُمَيِّزة الناتجة عن تناول المجموعي للأدوية على الرغم من التباين الكبير، وذلك كما يلي:

العُدَّة والبَثَرَة *Acne and pustular*: ومثال ذلك، الكورتيكوستيرويدات، والأندروجينات، والسيكلوسبورين، والبنسلينات.

التهاب الأوعية الأرجي *Allergic vasculitis*: ومثال ذلك، السلفوناميدات، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، والثيازيدات، والكلوربروباميد *chlpropamide*، والفينيتوين *phenytoin*، والبنسلين، والريتينيوات *retinoids*.
التَّاق *Anaphylaxis*: أوساط تباين الأشعة السينية *x-ray*، البنسلينات، مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ACE inhibitors.

شبيه الفقاع الفقاعي *Bullous pemphigoid*: الفروسيميد *frusemide* (والأدوية الأخرى المتعلقة - بالسلفوناميد)، مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين I، البنسلامين، البنسلين، المعالجة بأشعة PUVA.

الإكزيمة *Eczema*: ومثال ذلك، البنسلينات، والفينوثيرازينات *phenothiazines*.

التفاعلات التمشية *exanthematic*/البقعة الخطاطية *maculopapular* تُعدّ الأكثر تكراراً؛ يبدأ الطفح نموذجياً على

الجذع على نحو لا يشابه الطّفَح الفيروسي الظاهر؛ ويستثنى الوجه نسبياً. قد يؤدي الاستخدام المستمر للدواء إلى احمرار الجلد *erythroderma*. ويشيع حدوث التفاعلات حوالي اليوم التاسع من المعالجة (أو في اليوم 2 - 3 عند المرضى المُعَرَّضين سابقاً)، مع أن البدء قد يتأجل حتى بعد إكمال المعالجة؛ وتتضمن المُسَبِّبات مضادات المكروب، ولاسيما البنسلين، والسلفوناميدات ومشتقاتها (مشتقات السلفونيل يوريا، الفروسيميد *furosemide* ومدرات الثيازيد البولوية). تعود الأطفاح الحصى الشكل *morbiliform* (الشبيهة بالأكياس المذنب *measles*) نموذجياً بإعادة التعرّض للدواء.

الحمامي المتعددة الأشكال *Erythema multiforme*: ومثال ذلك، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، والسلفوناميدات، والباربيتورات، والفينيتوين.

الحمامي العقدة *Erythema nodosum*: ومثال ذلك، السلفوناميدات، ومانعات الحمل الفموية، والبرازوسين *prazosin*.

التهاب الجلد التقشري *Exfoliative dermatitis and erythroderma* واحمرار الجلد: الذهب، الفينيتوين، الكاربامازيبين *carbamazepine*، الألوپورينول *allopurinol*، البنسلينات، مضادات الدّهان، الإيزونيازيد *isoniazid*.

الأطفاح الثابتة *Fixed eruptions* هي أطفاح معارودة في المقر نفسه، وحول الفم غالباً، ومع كل إعطاء للدواء. ومثال ذلك، الفينول فتالين *phenolphthalein* (دواء مُلِّين مستخدم ذاتياً)، والسلفوناميدات، والكينين (في الماء المقوي *tonic*)، والتتراسيكلين، والباربيتورات، والنابروكسين *naproxen*، والنيفيديين *nifedipine*.

تساقط الشعر *Hair loss*: ومثال ذلك، الأدوية المضادة للسرطان السامة للخلية *cytotoxic*، الأسيتريتين *acitretin*، ومانعات الحمل الفموية، والهيبارين، الستيرويدات الأندروجينية (عند النساء)، فالبروات الصوديوم، الذهب.

فرط الأشعار *Hypertrichosis*: الكورتيكوستيرويدات، السيكلوسبورين، الدوكسازوسين *doxazosin*، المينوكسيديل

minoxidil.

.classification

متلازمة ستيفن جونسون Stevens – Johnson syndrome وتقرش الأنسجة البشرية المتموتة السمي⁹: ومثال ذلك، مضادات الاختلاج، والسلفوناميدات، والأمينوبنسيليانات aminopenicilins، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية وNSAIDs من زمرة الأوكسيكام oxicam، والألوبيورينول allopurinol، والكلورميزانون chlormezanone، والكلورتيكوستيرويدات.

الشرى الوذمة الوعائية Urticaria and angioedema: ومثال ذلك، البنسلينات، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، والذهب، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية ومثال ذلك الأسبرين، والكودين codeine.

يبدأ الشفاء Recovery على نحو عام بعد سحب الدواء المُسبب خلال بضعة أيام، ولكن قد لا تتحسن التفاعلات الحزازانية lichenoid بعد عدة أسابيع.

التشخيص Diagnosis. قد يعطي التاريخ الدوائي للمريض مفاتيح التشخيص. وتكون التفاعلات أكثر شيوعاً أثناء المعالجة الباكراً (أيام) مقارنة مع ما يحدث بعد شهور من تناول الدواء. ويُعد التشخيص بإعادة إعطاء الدواء (تحريض challenge) مأموناً مع الطفاح الثابتة fixed eruptions، وليس مع غيرها ولاسيما عندما تكون جزءاً من تأثير مُعَمَّم مثل التهاب الأوعية vasculitis. تُعد اختبارات اللطخة patch واللطخة الضوئية photopatch مفيدة في التهاب الجلد التماسي، بإعادة إحداث العملية المُسببة ولكن ينبغي إنجازها من قبل الخبراء المختصين فقط. إذ يمكن في أحيان كثيرة إعادة إحداث الطفاح الثابتة للدواء بلطخة اختبارية من الدواء فوق المقر المصاب سابقاً.

أما الاختبارات داخل الجلد intradermal فتأسي بجميع مشكلات الأرجية تجاه الأدوية، ومثال ذلك، الاستقلاب، والتوليف مع البروتين، والتأق القاتل (راجع الفصل 8).

المعالجة Treatment. أزل السبب؛ استخدم تطبيقات التبريد cooling ومضادات الحكة؛ استخدم مُحَصِّر المستقبل

الطفح الحزازاني Lichenoid eruption: ومثال ذلك، محصرات المستقبلات البيتا β ، والكلوروكين، والفيازيدات، والفروسيميد frusemide (furosemide)، الكابتوبريل captopril، الذهب، الفينوتيازينات.

الذئبة الحمامية Lupus erythematosus: ومثال ذلك، الهيدرالازين hydralazine، الإيزونيازيد isoniazid، البروكايناميد procainamide، الفينيتوين، مانعات الحمل الفموية، السلفاسالازين sulfasalazine.

الفرغرية Purpura: ومثال ذلك، الثيازيدات والسلفوناميدات، ومركبات السلفونيل يوريا sulpho-nylureas، وفينيل بوتازون، والكينين. ويُحَرِّض البنسلين التهاب الشعيرات الدموية capillaritis (التهاب الجلد الفرغري المُتَصِّغ).

التحسس الضوئي Photosensitivity: راجع ما سبق. الفقاع Pemphigus: ومثال ذلك، البنسلامين والكابتوبريل captopril، والبيروكسيكام، والبنسلين، والريفامبيسين.

الحكة غير المتصاحبة مع الطفح Pruritus: ومثال ذلك، مانعات الحمل الفموية، والفينوتيازينات، والريفامبيسين (تفاعل ركودي صفراوي cholestatic).

التصبُّغ Pigmentation: ومثال ذلك، مانعات الحمل الفموية (الكَلَف chloasma ضمن التوزع المتحسس للضوء)، والفيثوتيازينات، والمعادن الثقيلة، والأميودارون amiodarone، والكلوروكين (تصبُّغ الأظافر والحَنَك palate، إزالة تصبُّغ الشعر)، والمينوسيكليين minocycline.

الصدفية Psoriasis قد تتفاقم بالليثيوم ومضادات الملاريا. الشبيهة بتصلب الجلد Scleroderma – like: البليوميسين bleomycin، فالبروات الصوديوم، ملوثات التريتوفان trtytophan contaminants (متلازمة الألم العضلي بكثرة اليوزينيات).

داء المصل Serum sickness: الغلوبيولين المناعية immunoglobulins والمنتجات الدموية الأخرى المُعدَّلة للساعة.

⁹ Roujeau C-J et al 1995, New England Journal of Medicine 333:1600

Formulations for مستحضرات الاستعمال على الجلد

use on the skin. يوجد في المملكة المتحدة حوالي 280 مستحضرًا للوصف الطبي في زمن كتابة هذا الكتاب (مع استبعاد التفاوتات الصغرى التي يتاح الكثير منها بالبيع المباشر للعموم). ومن غير العملي إعطاء أكثر من مجرد دليل عام للاختيار. وسوف ينتقي الأطباء مجالاً معتدلاً من المنتجات ويشجعون في معرفتها جيداً.

الصدفية PSORIASIS

يوجد في الصدفية تكاثر زائد ($10 \times$) للخلايا البشرية اللامتمايزة والتهاب البشرة والأدمة dermis. إن نتيجة الأعداد الزائدة من الخلايا القرنية horn cells التي تحتوي الكيراتين الشاذ هي عدم تشكّل طبقة متقرّنة stratum corneum طبيعية. تستعمل الأدوية من أجل ما يلي:

- إزالة الكيراتين (حلّ الكيراتين).
- تثبيط انقسام الخلية.

يُنقص المطرّي مثل الكريم المائي الالتهاب. ويمكن إزالة الخلايا المتكاثرة بمستحضر الأنتراين dithranol (مضاد للتفتّل antimitotic) المطبق بمضبوطة على الآفات (ولكن ليس على الوجه) لمدة ساعة واحدة ثم يزال؛ تبدأ بنسبة 0.1% وتزداد إلى 1%. يتوافر الأنتراين dithranol في أسس كريمية أو عجينة لاسار Lassar's paste (وهذه المستحضرات لا يُعصى بعضها عن الآخر). ويستخدم يومياً حتى اختفاء الآفات؛ يُعدّ مُهيجاً irritant للجلد الطبيعي ويُلوّن الجلد والأقمشة. تُعدّ مستحضرات القطران أبدال أقل فعالية، ويشيع استخدامها لصدفية فروة¹⁰.

¹⁰ ولكن ليس بدون احتطار. لقد شوهد رجل عمره 46 عاماً كان يعالج من الصدفية بالكورتيكوستيرويدات الموضعية والضوء فوق البنفسجي UV والقطران tar، يشتعل بالهيب في فناء المستشفى. وقد بدأت حلقة صغيرة من النار فوق التّلعة القصيّة sternal notch ببضعة ستيمترات مطوّقة عنقه. وقد اشتعل المريض فجأة. وقد اعترف بإشعاله سيجارة مباشرة قبل اشتعال النار التي كان مسارها متطابقاً مع توزّع القطران على جسمه. Fader D J et al 1994 New England Journal of Medicine 330:1541

المهستامينية H₁ مجموعياً للشرى الحاد؛ اعطى الستيرويد الكُطري للحالات الوخيمة.

رصد المأمونية SAFETY MONITORING

ينبغي رصد بضع أدوية شائعة الاستعمال في الاضطرابات الجلدية على نحو نظامي من أجل الآثار الضائرة (المجموعية الرئيسية). وهذه تتضمن:

الأسيكلوفير Aciclovir (كرياتينين البلازما)

الآزاثيوبرين Azathioprine (تعداد الدم ووظيفة الكبد)

الكولشيسين Colchicine (تعداد الدم، كرياتينين

البلازما)

السيكلوسبورين Cyclosporin (كرياتينين البلازما)

الدابسون Dapsone (وظيفة الكبد، وتعداد الدم والخلايا

الشبكية reticulocytes)

الميثوتريكسات Methotrexate (تعداد الدم، ووظيفة الكبد).

أشعة PUVA (وظيفة الكبد، والأضداد المضادة للنواة

antinuclear antibodies)

شبيهات الراتين الأروماتية Aromatic retinoids (وظيفة

الكبد، وشحوم البلازما).

الاضطرابات الجلدية الفردية

Individual disorders

عندما يكون الجلد رطباً جفّفاً، ورطباً إذا كان جافاً. تتضمن هذه النصيحة العامة حقيقة كافية من المفيد ترديدها. ويُعدّ التطبيق مرة أو اثنتين في اليوم ضرورياً عادةً ما لم يُملِ الحسّ العام غير ذلك.

لا يُقصد من (الجدول 3.16)، إعطاء معالجة كاملة حتى لأكثر الحالات الجلدية شيعاً، ولكنه مجرد إشارة إلى أسلوب معقول.

قد تتطلب العدوى الثانوية للآفات غير العدوائية عادةً إضافة مضادات مكروب موضعية أو مجموعية.

وقد يتطلب الأمر استعمال للمسكنات، والمُرَكّنات sedatives أو المهدئات tranquillisers في الحالات المؤلمة أو المزعجة، عندما يشتدّ المرض بالانفعال emotion أو القلق anxiety.

الحالة	المعالجة	التعليقات
الثَغَد (حب الشباب) Acne	انظر النص	
الثعلبية Alopecia		
(1) الصلع الذكري الشكل male pattern baldness	(1) من المفيد تجريب المينوكسيديل minoxidil موضعياً عندما يرتبك المريض من الصلع. يمكن تحريم إعادة نمو الشعر التي تصل حتى 50% ولكن قلماً تُعَد هامة تزويقياً.	يلاحظ معظم المرضى الذين يتناولون المينوكسيديل فموياً لفرط ضغط الدم، بعض النمو الزائد للشعر. قد يعمل بتأثير مُحَدَث للتثقل mitogenic على الجريبات الشعرية. تحدث الاستجابة في خلال 4-12 شهر: أقطع المعالجة إذا لم تحصل على نتيجة في عام واحد.
(2) الثعلبية البقعية alopecia areata	(2) الفيناستيريد finasteride بالفم (2) على الرغم من الصانقة، غالباً ما تُعَد الحالة محدودة ذاتياً. وقد استجاب بعض الأفراد لأشعة PUVA أو للتحسيس بالتماس المُحَرَض بالديفينيسيرون diphenacyprone.	مضادات الحكة موضعياً عند الحاجة؛ لا تفيد السلفوناميدات الأخرى؛ لا يكون التأثير المفيد نتيجةً للفعل المضاد للمكروب. يعقد الميتهيموغلوبين في الدم المعالجة بالدابسون dapsone.
التهاب الجلد الهريسي الشكل Dermatitis herpetiformis	يُعد الدابسون فعالاً على نحو نموذجي في خلال 24 ساعة، أو السلفابيريدين sulfapyridine. إن المعالجة المطلوبة ضرورية، ويمكن للنظام الغذائي الخالي من الغلوتين gluten أن يُساعد.	
الإكزيمة Eczema		
النازة الحادة Acute weeping	دهونات (أسيات الألميوم، والكالامين)، الضمادات الرطبة أو النقع (كلوريد الصوديوم، فوق منغانات البوتاسيوم)؛ كريم كورتيكوستيرويد موضعي أو الدهون، مع مضاد المكروب إذا كانت مُعَدية.	أزل السبب ما أمكن. غالباً ما تُثار بالصابون. يمكن إضافة مضادات الحكة (غير مضادات الهيستامين أو المخدرات الموضعية) إلى الدهونات، والكريمات أو المعاجين pastes.
تحت الحادة subacute	تُعد المطريات emollients عماد المعالجة. كريم أو معجون أكسيد الزنك، مع حال تُقرن خفيف عند وجود ثخانة جلدية (يُضاف حمض الساليسليك أو قطران الفحم)؛ ومرهم كورتيكوستيرويد	لم تُرهَن منفعة حمض الجامولينيك (Epogam)، وزيت زهرة الربيع المسائي).
المزمنة، مع آفات ترسفية جافة	حالات التقرن والكريمات المرطبة والمطريات؛ كورتيكوستيرويد موضعي	ضع في الحسبان المعالجة الضوئية (PUVA)، الأزايثوبرين azathioprine أو السيكلوسبورين في مقررات علاجية قصيرة، من أجل التهاب الجلد المزمن الوحيم.
التهاب الجلد التقشري Exfoliative dermatitis	عامل خالب chelating إذا كان السبب معدناً ثقيلًا. كريمات تبريد ومساحيق موضعية. وكورتيكوستيرويد مجموعي إذا كانت الحالة وخيمة.	
الشعرانية Hirsutism عند النساء	في الحالات الوحيمة: الحبة المانعة للحمل التوليفية إستروجين/بروجيستين progestogen: أو سيروترون cypoterone مع إيثينيل	الأساليب التزويقية الموضعية: التنف بالشمع أو التحليل الكهربائي electrolysis. التنف (الكيميائي)، مثل، حمض الثيوغليكوليك، وسلفيد

الحالة	المعالجة	التعليقات
فرط التعرق Hyperhidrosis	إسترايول (Dianette). ويستخدم السبيرونولاكسون، والسيमितيدين. تُنقص القابضات astringents إنتاج العرق، ولاسيما كلوريد الألمنيوم السداسي الماء aluminium chloride hexahydrate (20%) في الكحول الإيثيلي (95%). وقد تُساعد مضادات المسكارين (موضعيًا أو مجموعيًا) ويمكن إنجاز تراكيز موضعية مرتفعة بالإرحال الأيوني iontophoresis. ويُعدّ قطع الودي المحدود ضروريًا أحيانًا؛ تتضمن المضاعفات فرط التعرق التعويضي في مكان آخر. تُنجز الهدأة المؤقتة في خلال (16 أسبوعًا) بحقن ذيفان السُّحْقِيَّة bouton toxin، الأكثر فعالية في الإبط axilla.	الباريوم وتُعد إزالة الشعر بالليزر باهظة وتنتجها مؤقتة. المعالجة أفضل نظريًا منها في الممارسة؛ فحجم العرق يُخفّف التطبيقات الموضعية؛ وتنتج الرائحة المميزة بفعل الجراثيم، لذا تحتوي مزيلات الروائح deodorants مضادات الميكروب أكثر من المواد التي تُنقص إنتاج العرق.
السماك الشائع Ichthyosis vulgaris	المطريّات لإمالة الجلد وتنعيمه، مثل المرهم الاستحلابي والكريمات التسي أساسها اليوريا urea، مثل calmurid. وقد تحتاج أنواع المرض الوخيمة للآسيتريتين acetretin.	تُحسّن إزالة الشحم من الجلد، بالمنظفات المنزلية مثلًا.
العداوى Infections المدح Intertrigo	انظر النصّ دهونات التنظيف والمسايق. غالبًا ما يساعد الكورتيكوستيرويد المُخفّف مع الكريم المضاد للمبيضة anticandidal.	للتطهير، والتزليق ولإنعاش الاحتكاك.
داء هجرة اليرقات Larva migrans	الألبندازول Albendazole (جرعة مفردة) أو الثيابندازول thiabendazole موضعيًا.	
الحزاز المسطح lichen planus	مضادات الحكة: الكورتيكوستيرويد الموضعي القوي (نادرًا مجموعي)	قد يكون سببه دوائيًّا، مثل الفينوثيازين أو مضاد الملاريا
الحزاز البسيط Lichen simplex (التهاب الجلد العصبي)	مضادات الحكة: الكورتيكوستيرويد الموضعي؛ اشرح حلقة الحُدش scrach - الحكة itch للمريض	غطّ الآفة لمنع الحُدش بعصاة طبية مثلًا، فكثيرًا ما تكسر الحلقة المعيبة
الذئبة الحمامية Lupus erythematosus (المؤثرة في الجلد)	لأبد من الحماية من الضوء. الستيرويد الكظري القوي موضعيًا أو داخل الآفة. هيدروكسي كلوروكين أو المياكرين mepacrine. رصد السمية الشبكية مع المعالجة الطويلة الأمد. وتتضمن العوامل الأخرى الأورانونين auranofin، والآسيتريتين acetretin ويفيد الثاليدوميد في حالة الذئبة الحمامية التثليجية chiblain LE الوخيمة	المرض مجموعي، ولكن الذئبة الحمامية القرصية discoid لا تمتلك مظاهرٍ مجموعية.

الحالة	المعالجة	التعليقات
الحمات Malignancies	يمكن معالجة الثقران السعفي actinic keratoses وداء بوين Bowen's disease (السرطانة الوسفية داخل البشرة) بال 5-فلورويوراسيل (يُتَوَقَّع تقيح الجلد) أو المعالجة بالبرد cryotherapy ويُعد الإيميكيمويد imiquimoid بديلاً موضعياً مُمكنًا. وقد تستجيب الآفات الشديدة للمعالجة بالتقوية بالضوء photodynamic: يُحَسِّنُ الجلد باستخدام مُشَقَّق هيماتوبروفيرين موضعي، ومثال ذلك، حمض الأمينوليفولينيك ويُشَعَّ بالضوء المرئي أو بمصدر ليزر. ويُفَضَّلُ علاج لمفوما الخلايا الثانية الجلدية Cutaneous Tcell lymphoma في مراحلها الباكرة تحفظياً؛ وغالباً ما تُنظَّف أشعة PUVA الآفات لبضعة شهور أو سنوات؛ وتتضمن البدائل الخردل الآزوتي nitrogen mustard موضعياً، مثل الكارموستين carmustine وقد يستجيب مرض احمرار الجلد للرحلان الضوئي photopheresis (المداواة الكيميائية الضوئية خارج الجسم) مرهم يحتوي الستيرويد الكظري ومُضاد مكروب.	يمكن أن تكون الأرجية سبباً لاستدامة غير ملائمة للمرض ويلزم علاجها.
التهاب الجفن الهامشي Marginal blepharitis (بالكائنات الحية المتنوعة) طفح الحفاظ Nappy rash	الوقاية: حَرَّرَ الحفاظات المتكررة الاستعمال بالصوابين، والمنظفات والأمونيا ammonia بالشطف. بَدِّثْها على نحو متكرر واستخدم كريمة مطرياً، مثل الكريم مائي لحماية الجلد. وتفيد الحفاظات المكلفة الوحيدة الاستعمال. الشفاء: للطفح الخفيف: كريم الزنك أو دهون الكالامين، مع ما ذكر سابقاً للنو. وللوخيم: الستيرويد الكظري موضعياً، مع مضاد المكروب البيرميثرين Permethrin، أو الفينوثرين Phenothrin، أو الكرباريل carbaryl أو الميلاثيون melathion؛ (مضادات الكولينستراز، مع اعتماد المأمونية على الاستقلاب الأسرع عند الإنسان مقارنة مع الحشرات، وعلى الامتصاص القليل.	عادةً إجراء تطبيقتين يفصل بينهما 7 أيام لقتل القمل من البيوض التي تنمو من الجرعة الأولى.
داء القمل Pediculosis (القمل) (قمل الرأس، والجسم، والأعضاء التناسلية)	يمكن معالجة الحالات الأخف من الفقاع بالدابسون dapsone أو بتوليف النيكوتيناميد nicotinamide والتتراسيكلين. وينبغي استخدام الستيرويد الكظري؛ والكابتات المناعية	إن النظافة العامة والتغذية العامة هامة جداً.
الفقاع وشبيه الفقاع Pemphigus and pemphigoid		

الحالة	المعالجة	العمليات
التحسس الضوئي Photosensitivity التهالقية الوردية Pityriasis rosea الحكة Pruritus الصدفية Psoriasis تقيح الجلد الغنغريسي Pyoderma gangrenosum	الأخرى، مثل الأزاثيوبرين azathioprine، و mycophenolate mofetil لتوفير الستيرويد الكظري؛ والذهب gold. انظر النص مضادات الحكة والمطريات وفق ما هو ملائم انظر النص انظر النص تعد الكورتيكوستيرويدات المجموعية فعالة عادةً. ويمكن استخدام كابتات المناعة، مثل السيكلوسبورين لتأثيرها المؤقّر للستيرويد. ويستجيب بعض المرضى للدابسون، والمينوسيكلين أو الكلوفازيمين clofazimine. التتراسيكلين؛ المترونيديازول، فمويًا أو موضعيًا.	المرض مُحَدَّد ذاتيًا.
العُدّة الوردية Rosacea	يُثير الكورتيكوستيرويد التورّد flushing فيسيء إليه. الإستروجينات للتورّد (البينغ) الإيأسي menopause flushing. طبّق على جميع أفراد المنزل، والعائلة القريبة أو المجاورة. بدّل الثياب الداخلية وأغطية السرير بعد التطبيق.	
الجرب Scabies (حَلَمُ الجَرَب/القارمة الجربية Sarcoptes scabiei)	البرميثرين permethrin كريم جلدي. وضع بالحسبان المونوسلفيرام monosulfiram أو بنزوات البنزويل في حالات المقاومة. البديل: الإيفرميكتين ivermectin (جرعة مفردة) ولاسيما للفاشيات في المجتمعات المغلقة. الكروتاميتون crotamiton أو الكالامين للحكة الشمالية.	
التهاب الجلد المني Seborrhoeic dermatitis: قشرة الرأس dandruff (تهالقية الرأس Pityriasis capitis)	شامبو مناسب مع البريثيون pyrrhione، سلفيد السيلينيوم selenium sulphide أو قطران الفحم، شامبو بالكيتوكونازول ketoconazole في الحالات الأوخم وقد يكون دهون الكورتيكوستيرويد ضروريًا أحيانًا. وتساعد حالات التقرّن، مثل Cocois عند وجود التوسّف.	
الشرى Urticaria التآليل الفيروسية Viral warts	انظر النص جميع المعالجات مُخَرَّبة وينبغي تطبيقها بدقّة. المعالجة بالتبريد cryotherapy (نتروجين سائل). حمض الساليسيليك 12% في الكولوديون collodion يوميًا. ويوجد الكثير من المستحضرات الكاوية (الحالة للتقرّن) الأخرى، مثل الدهون أو هلامه حمض الساليسيليك وحمض اللاكتيك. وللتآليل الأخصية الفورمالدهيد أو الغلوتارالدهيد؛	قد تعمل المعالجات الجراحية بفتح التؤلّول بحيث يُمتَصّ الفيروس، وتنشأ له أضداد فيرفض التؤلّول مناعياً. وغالباً ما تختفي التآليل عفويًا.

الحالة	المعالجة	التعليقات
	والبودوفيلين podophyllin (مضاد للتفتُّل antimitotic) للتآليل الأحمصية والشرجية التناسلية أتبع تعليمات المُصنِّع بدقة كبيرة، وعندما تفشل إحدى المعالجات الموضعية يمكن تجريب نمط مختلف. يُعدَّ الإيميكيمود imiquimod الموضعي بديلاً من أجل التآليل التناسلية. وهو مهيج وباهظ الثمن.	
البهاق Vitiligo	لا توجد معالجة مأمونة ويعول عليها. إنَّ الميثوكسالين methoxaalen أو السورالين psoralen، موضعياً أو مجموعياً، مع التعرض اليومي لأشعة UVA (PUVA) يُعدَّ ساماً، وغير فعال عند القوقازيين. حاجيات أشعة الشمس Sunscreen لحماية المساحات المنزوعة الصباغ وإنقاص تصبُّغ الجلد المحيط بها.	ربما يكون مرضاً مناعياً ذاتياً autoimmune. ملاحظة: اختطار مُعتمد على الجرعة لسرطان الخلية الوسفي squamous cell cancer مع أشعة PUVA.
اللويحات الصفراء الجفنية Xanthelasma palpebrarum	تطبيق حمض ثلاثي كلور الأسيتيك trichloroacetic acid بحرص بوساطة "عود برتقال".	أرصد شحوم البلازما.
التهاب الجلد بالأشعة السينية X-ray dermatitis	المُطَرِّي والكورتيكوستيرويد الموضعي المُخَفَّف.	

موضعياً يُعدَّ فعالاً بمقدار الأثرالين dithranol والكورتيكوستيرويد. ويُشيطان تكاثر الخلية ويحثان على تمايزها. ومع أنهما أقل تأثيراً على الكالسيوم من الكاليسيترول، فقد يرفع استخدامها الزائد تركيز الكالسيوم البلازمي. يؤدي الفيتامين A (ريتينولات retinols) دوراً في الوظيفة الظهارية epithelial ويثبط مُشتق حمض الريتينويك وهو الأسيتريتين acitretin (Neotigason، فموياً) فرط التقران الصديقي لمدة 4 - 6 أسابيع. وينبغي استخدام الأسيتريتين بمقررات علاجية (6 - 9 شهور) مع فواصل (3 - 4 شهور). وهو ماسخ teratogenic، مثل المشتقات الأخرى للفيتامين A. يجب إعلان الاحتياطات الصارمة للاستخدام عند النساء، المحتمل أن يحملن بالأطفال، من قبل المُصنِّع ويجب اتباعها، وتتضمن منع الحمل لمدة سنتين بعد إيقاف تناول هذا الدواء لأنه يُخزَّن في الكبد والدهن ويُطلَق على مدى شهور عديدة.

الستيرويد الكُظري الموضعي Topical adrenal steroid ينقص انقسام الخلية البشرية، ويمكن لتطبيقه، ولاسيما تحت الضمادات الإطباقية أن يكون فعالاً جداً، ولكن لا بد من زيادة الجرعات (التراكم) وقد يكون الارتداد rebound الذي قد يعقب سحب الدواء وخيماً. لذا لا يتوجب أبداً استخدام الكورتيكوستيرويد القوي إلاَّ للآفات على فروة scalp، والأكف والأخصصين. وينبغي تجنب إعطاء الكورتيكوستيرويد المجموعي، لأن ذلك يحتاج إلى جرعات مرتفعة لتثبيط المرض، الذي يميل للمعاودة بطريقة أقل ثباتاً عندما تُسحب المعالجة، وهذا ما يجب عمله أيضاً لتجنب مضاعفات المعالجة الطويلة الأمد بالستيرويد.

يُعدَّ الكاليسيوتريول calcipotriol والتاكالسيوتول tacalcitol مضاهنين للكاليسيوتريول calcitriol وهو الشكل الطبيعي الأكثر فعالية للفيتامين D (الفصل 38). ويبدو أن استعمالهما

حتى 6 شهور:

• المستحضرات الحاملة للتقرن *Mild keratolytic* (المتقشر، المقشور) الخفيفة لا تحصر الأقية الشعرية الزهمية، مثل بيروكسيد البنزويل *benzoyl peroxide*، والكبريت *sulphur*، وحمض الساليسيليك، وحمض الآزلايك *azelaic acid*.

• المعالجة المضادة للمكروب الجموعية والموضعية *Systemic or topical antimicrobial therapy* (التراسيكلين، المينوسيكليين، الإريثروميسين، بجرعة منخفضة)، تستخدم لشهور (تبدأ الاستجابة بعد شهرين). ولا تُعدّ المقاومة الجرثومية مشكلة؛ وسبب المنفعة هو تثبيط تحلل الشحوم الجرثومي للزهم *sebum*، الذي يُولد الحموض الدهنية الالتهابية. وقد حدث ارتفاع ضغط داخل القحف وضعف الرؤية مع استخدام التراسيكلين.

• مشتقات الفيتامين *Vitamin A* (حمض الريتينويك) تُنقص إنتاج الزهم والتقرن. ويُعدّ الفيتامين A ماسخاً.

• الترتينوين *tretinoin (A - Retin)* يُطبّق موضعياً (بدون التوليف مع حالات كيراتينين أخرى). قد يُعزّز سرطان الجلد المُحرّض بأشعة UV. وينبغي تجنب الترتينوين في الطقس المشمس وعند الحوامل. وتُشاهد المنفعة في خلال 10 أسابيع تقريباً. قد يكون الأدابالين *Adapalene*، وهو شبيه الراتين التخليقي، أفضل تحملاً.

• الإيزوترتينوين *Isotretinoin (Roaccutance)* (العمر النصفى 15 ساعة) يُعدّ فعالاً جيداً (في مساق علاجي من 12 - 16 أسبوع)، ولكنه معروف كماسخ خطير؛ ينبغي أن يُخصص استخدامه عموماً للحالات الكيسية *cystic* الوخيمة وكذلك المَكْوَرَة *conglobate*، حين تفشل المعالجات الأخرى. وهو متاح في مراكز متخصصة فقط. وينبغي قياس شحوم الدم الصيامية قبل المعالجة وفي أثنائها (قد يرتفع الكوليستيرول والجليسيريدات الثلاثية). وينبغي إعلام النساء اللاسي من المحتمل أن يتعرضن للحمل، جيداً عن هذا الخطر، واختبار الحمل قبل بدء المعالجة واللجوء لمنع الحمل قبل أربعة أسابيع من استعمالها وأثناء استعمالها وبعد

يبلغ العمر النصفى البلازمي 3 شهور. ويمكنه أن يسبب سمية عظمية أخرى (راجع الفيتامين A، الفصل 38). إن التازاروتين *tazarotene*، وهو شبيه الراتين الموضعي، قد ينفع قليلاً في الصدفية الخفيفة ولكنه مُهَيِّج *irritant*.

إن الضوء فوق البنفسجي B فعال في الصدفية القطرؤية *guttate psoriasis* ويقوّي تأثيرات العوامل الموضعية مثل الكالسيوترينول والأثرالين *dithranol*. ويُستخدَم السورالين *psoralen* متبوعاً بالضوء فوق البنفسجي (PUVA) في الحالات الوخيمة (راجع السورالينات *Psoralens*).

مُناهضات حمض الفوليك *Folic acid antagonists* مثل الميثوتريكسات، يمكن أيضاً أن تثبّط الفعالية البشرية مؤقتاً وكذلك يفعل السيكلوسبورين، ولكنها سامة جداً بالاستخدام ما لم تكن الصدفية أو التهاب المفاصل المصحوب معها مُسبِّبان للعجز، ويُجَبّد أن يكون المرضى قد تجاوزوا سنوات الإنجاب.

يتضح من هذا المخطط التمهيدي الوجيز أن معالجة الصدفية تتطلب حكمة جديرة ويعتمد الاختيار على جنس المريض، وعمره ووخامة الحالة. وربما يُعدّ توليف أشعة UVB والأثرالين *dithranol* الأكثر مأمونية. وعندما تكون الصدفية متوسطة إلى وخيمة فإن تدوير المعالجات، مثل أشعة UVB مع الأثرالين *dithranol*، وأشعة PUVA مع الأسيتريتين، وأشعة UVB مع الأثرالين *dithranol* وهكذا، قد يساعد في إنقاص التأثيرات غير المرغوبة لأي معالجة منفردة.

العُدّ (حب الشباب) ACNE

ينتج العُدّ عن الوظيفة المضطربة للجريب الشعري الزهمي *pilosebaceous* حيث يشكّل الكيراتين الشاذ والزهم *sebum* (الذي يُعدّ إنتاجه بسبب أندروجيني) حُطاماً يسدّ فتحة الجريب *follicle*. وتستعمر البروبيونية العُدّة *Propionibacterium acnes* هذا الحُطام. ويُطلق الفعل الجرثومي حموضاً دهنية من الزهم (الشحوم) *sebum*.

تستخدم المعطيات التالية بطريقة تدريجية وانتقائية عندما يصبح المرض أَوْحَم؛ قد يحتاج الأمر إلى التطبيق لمدة تصل

إيقاف استعمالها بأربعة أسابيع¹¹. وقد يعقبُ استخدام الإيزوتريتينون تبدلات في المزاج واكتئاب وخيم.

• المعالجة الهرمونية *Hormone therapy*. الغرض هو إنقاص إنتاج الأندروجين أو التأثير باستخدام، (1) الإستروجين، لتنشيط الإنتاج الوطائي/النخامي الموجّه للغدد التناسلية gonadotrophin، أو (2) المضاد الأندروجيني (السيروترون cypoterone). إن الإستروجين وحده هو معالجة بدئية للسيطرة على العدّ عند النساء، إذ إن الاستخدام الدوري لمانع الحمل الفموي الذي يحتوي 50 ميكروغراماً من الإستروجين يُنهي إفراز الزهم sebum بمقدار 40%. أما توليف الايثينيل إستراديول والسيروترون (Dianette) فمؤيداً فهو فعال أيضاً عند النساء (له تأثير مانع للحمل، وهذا مرغوب لأن السيروترون قد يؤثّر (يُختث) feminize الجنين الذكر).

• ينبغي عدم استعمال الكورتيكوستيرويدات الموضعي.

الشرى URTICARIA

الشرى الحاد *Acute urticaria* (جاء الاسم من تشابهها مع لسعة القراص، *Urtica*) والوذمة الوعائية *angioedema* عادةً ما يستجيبان جيداً لمضادات الهيستامين على المُستقبلة H_1 ، مع أن الحالات الوخيمة تُفَرَّج على نحو أسرع باستخدام الأدرينالين (إبينيفرين) (حقن الأدرينالين 1 ملي غرام/مل: 0.3 - 0.1 مل، تحت الجلد S.C). وقد نحتاج إلى الكورتيكوستيرويدات المجموعي في الحالات الوخيمة.

قد تتعرّز انتبارات weals الشرى عند بعض الأفراد بالحَرَض الفيزيائي، كالاحتكاك (كتوبية الجلد dermo-raphism)، والحرارة والبرودة. وقد يُحرَض التمرين

¹¹ يُقيّم اختطار العيب الولادي عند أطفال النساء اللواتي كن يتناولن الإيزوتريتينون isotretinoin أثناء الحمل بحوالي 25%. أُحرِث آلاف الإجهاضات عند مثل هؤلاء النساء في الولايات المتحدة الأمريكية. ويرجح أن مئات من الأطفال المتضررين قد ولدوا بالفعل. ولم يكن هناك أدنى شك بوجود وصف غير مسؤول لهذا الدواء، للحالات قليلة الوخامة مثلاً. إن حقيقة بقاء دواء ذي تأثير وخيم كهذا وإتاحته والسماح به، قد يُعزى لضعفه العالية.

الانتبارات، ولاسيماً على الجذع العلوي (الشرى الكولينرجية cholinergic). قد تتطلب حالات الشرى الفيزيائية توليفاً من ضوادر المستقبلة H_1 و H_2 على نحو كامل لإحصار التأثيرات الوعائية للهيستامين، الذي يسبب البيغ أي التورّد flushing وانخفاض ضغط الدم. وعادةً ما يُعدّ السيروهيتادين cypheptadine الاختيار المفضل كمضاد للهيستامين ولكنه يسبب النعاس drowsiness.

وعادةً ما يستجيب الشرى المزمن *chronic urticaria* لمضاد الهيستامين على المستقبلة H_1 ذي الخواص المركنة sedating المنخفضة، مثل السيتيريزين cetirizine أو اللوراتادين loratadine. يُعدّ التريفينادين فعالاً أيضاً، ولكنه قد يسبب اضطراب نظم القلب الخفيف عندما تتعدى الجرعة ما هو موصى به أو عندما يُعطى مع أدوية (أو عصير الكريب فروت) تثبط استقلاله.

قد لا تستجيب الوذمة الوعائية الوراثية، المعوزة لمثبط الإيستراز C_1 - (مثبط المُتَمِّمة) لمضادات الهيستامين أو الكلورتيكوستيرويدات ولكن تستجيب فقط للبلازما الطازجة المجمّدة أو لركازة المثبط C_1 - المذكورة وهو الأفضل. وقد يؤدي التأجيل في بدء المعالجة إلى الوفاة بالوذمة الخنجرية (حرب الأدرينالين "إبينيفرين" بالعضل في الحالات الوخيمة). ويمكن أن يكون الأندروجين (ستانازول، دانازول) فعالاً للوقاية الطويلة الأمد.

العداوى الجلدية SKIN INFECTIONS

العداوى الجرثومية السطحية Superficial bacterial infections، مثل، القوباء impetigo، والإكزيمة هي عادة عداوى عنقودية أو عقدية. تُعالج بمضاد المكروب لأقل من أسبوعين وتطّبق مرتين يومياً بعد إزالة الجُلب (قشور) crusts التي تمنع إتاحة الدواء. بمستحضر بوفيدون، أي اليود مثلاً. ونحتاج الحالات الشديدة جداً لمعالجة مجموعية.

ويُفضل حمض الفوسيديك والموبيروسين fusidic acid and mupirocin موضعياً (لأنهما لا يستخدمان اعتيادياً للعداوى المجموعية ممّا يقلّل من نشوء ذراري مقاومة للدواء

dermatophyte السطحي أو عداوى المبيضة candida المكتنفة للحلج فقط أن تعالج بالإيميدازول الموضعي (ومثال ذلك، الكوترينازول، والميكونازول). تكتنف النخالية المرقشة pityriasis versicolor، وهي عدوى الخميرة yeast، الجذع عند الفتیان البالغين على نحو أولي؛ وقلما تستجيب للإيميدازولات imidazoles ولكن مستحضرات التيرينافين terbinafine أو سلفيد السيلينيوم selenium sulphide الموضعية فعالة؛ قد تتطلب العدوى الرعيمة استعمال الإترakonازول itraconazole مجموعياً. ويتطلب غزو الشعر والأظفار بالفطر الجلدي وكذا الفطار mycosis العميق معالجة مجموعية؛ أما التيرينافين فهو الدواء الأكثر فعالية. ولكن التيرينافين وكذلك الغريزوفولمين غير فعالان ضد الخميرة yeast، والبديل هو الإترakonازول يمكن استعمال الإترakonازول itraconazole كمعالجة قصيرة متكررة أسبوعاً كل شهر ولمدة 3 - 4 شهور؛ وهو أقل فعالية ضد الفطور الجلدية من التيرينافين.

العدوى الفيروسية Virus infections. مضادات الفيروس الموضعية: الأسيكلوفير acyclovir (acyclovir). (راجع الفصل 14). يستخدم الأسيكلوفير مجموعياً للعدوى الوخيمة جداً، مثل الإكزيمة الهريسية eczema herpeticum.

العدوى الطفيلية Parasite infection. مبيدات الطفيليات الموضعية (راجع الجدول 3.16 من أجل التفاصيل).

تطهير الجلد وتنظيفه Disinfection and cleansing of the skin. تستخدم مواد كثيرة جداً بحسب الحالات:

• لتحضير الجلد قبل الحقن for skin preparation prior to injection: الإيثانول أو الكحول الإيزوبروبيلي isopropyl alcohol.

• للتطهير for disinfection: أملاح الكلورهيكسيدين، الكاتيون الفاعل بالسطح (خافض للتوتر السطحي) cationic surfactant (ستريميد cetrimide)، الصابون الناعم، البوفيدون، أي البود (اليود المعقد مع البوليفينيل بيروليدون)، مشتقات الفينول (الهيكساكلوروفين، الترايكلوزان)، وبيروكسيد الهيدروجين.

مما يخفف العواقب الوخيمة). ويستخدم أيضاً الفراميسيتين framycetin والبوليميكسينات. يمكن أن يسبب امتصاص النيوميسين من جميع المستحضرات الموضعية إصابة خطيرة للعصب القحفي الثامن. وهو أيضاً مُحسَّن بالتماس. تفصل المطهرات antiseptics الموضعية (مثل الكلورهيكسيدين chlorhexidine) وتكون المقاومة الجرثومية أقل كمشكلة.

ويمكن لتوليف مضاد المكروب مع الكورتيكوستيرويد (لكنّ الالتهاب) أن يكون مفيداً للإكزيمة العدوائية الثانوية. تُعدّ أرجية التماس contact allergy من مساوئ disadvantages مضادات المكروب وكذلك نشوء الكائنات الحية المقاومة (التي قد تسبب العدوى المجموعية والموضعية). وقد يرجع فشل الاستجابة لنشوء أرجية التماس (التي قد تُقنّع بالكورتيكوستيرويد).

لا تنتفع قرحات الساق العدوائية عموماً من مضادات المكروبات الطويلة الأمد على الرغم من الاستفادة من المترونيذازول عندما تكون القرحة كريهة الرائحة بسبب الاستعمار بالكائنات الحية السلبية الغرام Gram. يُفضّل المطهر (مع ضماد واقٍ بالضغط) عند الحاجة إلى المعالجة المضادة للمكروب.

قد يشفى حاملوا العنقوديات الأنفية Nasal carriers of staphylococci (غالباً مؤقتاً) بالموبيرون mupiron أو النيوميسين موضعياً مع الكلورهيكسيدين chlorhexidine.

العدوى الجرثومية العميقة Deep bacterial infections، مثل الدامل boils، لا تتطلب معالجة مضادة للمكروب عموماً؛ وإن تطلبت فتكون المعالجة مجموعية. يتطلب التهاب المثلل cellulites (التهاب النسيج الضام الرخر الخلالي) معالجة كيميائية مجموعية بدئياً بـينزبل البنسيلين والفلوكلوكزاسيلين.

تعالج الحروق العدوائية Infected burns بأحد أنواع مضادات المكروب، ومنها سلفاديازين الفضة والموبيروسين mupirocin.

العدوى الفطرية Fungal infections؛ يمكن للفطر الجلدي

- James M 1996 Isotretinoin for severe acne. (A patient's experience.) *Lancet* 347: 1749
- Kalka K et al 2000 Photodynamic therapy in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 42: 389-413
- Kaplan K P 2002 Chronic urticaria and angioedema. *New England Journal of Medicine* 346: 175-179
- Nousari H C, Anhalt G J 1999 Pemphigus and bullus pemphigoid. *Lancet* 354: 667-672
- Paus R, Cotsarelis G 1999 The biology of hair follicles. *New England Journal of Medicine* 341: 491-497
- Price V H 1999 Treatment of hair loss. *New England Journal of Medicine* 341: 964-973
- Rittmaster H 1997 Hirsutism. *Lancet* 349: 191-194
- Rivers J K 1996 Melanoma. *Lancet* 347: 803-806
- Robert C, Kupper T S 1999 Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *New England Journal of Medicine* 341: 1817-1828
- Rudikoff D, Lebwohl M 1998 Atopic dermatitis. *Lancet* 351: 1715-1720
- Roujeau J C, Stern R S 1994 Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *New England Journal of Medicine* 331: 1272-1285
- Russell-Jones R 2001 Shedding light on photopheresis. *Lancet* 357: 820-821
- Stern R S 1997 Psoriasis. *Lancet* 350: 349-353
- Williams H 2002 New treatments for atopic dermatitis. *British Medical Journal* 324: 1533-1534

GUIDE TO FUTURE READING

- Brown S K, Shalita A R 1998 Acne vulgaris. *Lancet* 351: 1871-1876
- Callen J P 1998 Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 351: 581-585
- Chew A-L, Bashir S T, Maibach H I 2000 Treatment of head lice. *Lancet* 356: 523-524
- Chosidow O 2000 Scabies and pediculosis. *Lancet* 355: 819-825
- Diffey B 2000 Has the sun protection factor had its day? *British Medical Journal* 320: 176-177
- Fine J-D 1999 Management of acquired bullous skin diseases. *New England Journal of Medicine* 333: 1475-1484
- Friedman P S 1998 Allergy and the skin. 11 — Contact and atopic eczema. *British Medical Journal* 316: 1226-1229
- Gibbs S, Harvey I, Sterling J et al 2002 Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *British Medical Journal* 325: 461-464
- Greaves M W, Sabroe R A 1998 Allergy and the skin. 1 — Urticaria. *British Medical Journal* 316: 1147-1150
- Greaves M W, Wall P D 1996 Pathophysiology of itching. *Lancet* 348: 938-940
- Gruchalla R S 2000 Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 356: 1505-1511

NERVOUS SYSTEM

الجهاز العصبي

Pain and analgesics

الألم والمسكنات

تشمل كلمة غير "مزعج" Unpleasant" مجالاً كاملاً من الشعور بالرفض disagreeable من كونه مجرد بؤس غير ملائم وكَرْب وقلق واكتئاب وبؤس desperation، إلى الشفاء القصائي ultimate بالانتحار.^{3,2}

- الدواء المُسكِّن Analgesic drug هو دواء يفرج الألم الناجم عن أسباب متعددة ومثال ذلك الباراسيتامول والمورفين. والأدوية التي تفرج الألم الناجم عن سبب وحيد أو متلازمة الألم النوعية فقط مثل الأروغوتامين ergotamine (الشقيقة) والكرامازيبين (الآلام العصبية)، وثلاثي نترات الغليسيريل (الذبحة الصدرية) لا تصنف هذه الأدوية كمُسكنات، وكذلك الستيرويدات القشرية كظرفية التي تكبت الألم الالتهابي الناجم عن أي سبب.
- تصنف المُسكنات Analgesics إلى مسكنات مخدرة narcotic (التي تفعل في الجهاز العصبي المركزي وتسبب النعاس، مثل: الأفيونيات) إلى مسكنات غير مخدرة non-narcotic (ذات الفعل المحيطي بصفة رئيسية، مثل الديكلوفيناك).

- الأدوية المُساعدة Adjuvant drugs هي الأدوية المستعملة إلى جانب المُسكنات في التدبير العلاجي للألم. وهي ليست مُسكنة بحد ذاتها، فهي قد تحوّر الإدراك المصاحب للألم الذي يجعل الألم أسوأ (القلق، الخوف، الاكتئاب)،⁴ ومناها

الألم بؤس تام، وهو أفظع من الشرور المفرطة، لأنه يغلب الصبر كله (الفردوس المفقود، جون ملتون 1674 - 1608).

الملخص

إن من أعظم الخدمات التي يمكن أن يقدمها الأطباء إلى مرضاهم هي المهارة المكتسبة في التدبير العلاجي للألم.

- الألم: ظاهرة الألم، التقييم السريري للمُسكنات، اختيار المُسكنات، معالجة المتلازمات الألمية، تشنج العضلات الملساء والمخططة، الألم العصبي والشقيقة.
- الأدوية في الرعاية الملطفة: السيطرة على الأعراض، الألم.
- المُسكنات المخدرة أو الأفيونية، الناهضات، الناهضات الجزئية، المناهضات، المورفين والأفيونيات الأخرى، تصنيف المُسكنات حسب النجاعة، الاعتماد على الأفيون، الأفيونيات المستعملة خلال الجراحة وبعدها، المناهضات الأفيونية.
- المُسكنات غير الأفيونية (مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs): راجع الفصل 15.

الألم Pain

الألم هو إحساس مزعج وغير سار ومعاناة انفعالية تتربط مع ضرر نسيجي فعلي أو كامن أو توصف بمصطلح الضرر damage¹. يُتواسط الألم عن طريق ألياف عصبية نوعية إلى الدماغ الذي من خلال تقديره الواعي قد يحوّر بعوامل متباينة.

² Melzack R, Wall P 1982 The challenge of pain. Penguin, London.

³ Loeser J D, Melzack 1999 Pain: an overview. Lancet 353: 1607.

⁴ Tricyclic antidepressants may reduce morphine

¹ Merskey H et al 1979 Pain terms a list with definitions and notes on usage. Pain 6:249

المُسْكِنَات⁵. لا يعدُّ الألم موضوعاً للتحليل من قبل الطبيب (والشرح للمريض) الذي ربما يُفَرِّج بسبب نقص الإدراك. ويرر ذلك بأن الأطباء لم يقدموا التفريج الكافي للألم الوخيم (بعد الجراحة، الرعاية الملطفة في السرطان المتقدم) بسبب خيارهم السيئ وفرط الاستعمال وأيضاً نقص الاستعمال (هام أيضاً) للأدوية، وبملاقاتهم المعيبة مع مرضاهم.

المظاهر المختلفة من الألم

THE VARIOUS ASPECTS OF PAIN

الألم ليس إدراكاً بسيطاً، وهو ظاهرة أو متلازمة معقدة، والمكون الوحيد الذي ذكرته التقارير هو الحس الفعلي بالألم. يمتلك الألم أربع مظاهر رئيسية تتجلى بمدى مختلف في كل حالة:

حس الألم Nociception ينجم عن الإصابة النسيجية (رضح، التهاب) التي تسبب إطلاق وسائط كيميائية تفعّل مُسْتَقْبِلَات الأذية (دافعات الأذية) *nociceptors*، التي تعرف بأنها مُسْتَقْبِلَات قادرة على التمييز بين المنبهات الضارة والمنبهات العديمة الضرر في النسيج. لقد افترض بأن مستقبلية الألم لا تتكون من بنية هيستولوجية نوعية وحيدة، ولكن ثمة تفعيل للنهايات عديمة الميالين *unmyelinated* في الجلد، والعضلات والمفاصل والأحشاء ونقل للمعلومات من الألياف الميالينية الرقيقة (*A-delta*) والألياف اللامبالينية (C) على الحبل النخاعي والدماغ. لذا لا يعدُّ حس الألم ناجماً عن تنبيه مفرط لمستقبلات اللمس أو المُسْتَقْبِلَات الأخرى على سبيل المثال. يشارك عدد من المُسْتَقْبِلَات التي استُعرفت بوسائل تشريحية، وفيزيولوجية وكهربائية وفارماكولوجية مع مُسْتَقْبِلَات الأذية، التي تتضمن الأسيتيل كولين، والبروستاغلاندين E، والمُسْتَقْبِلَات الأدرينية، و-5 هيدروكسي تريتامين، والغلوتامين، والبراديكنين والأفيون والأدينوزين. قد تنطلق لجائن *ligands* هذه المُسْتَقْبِلَات في المحيط من العصبونات أو قد تكون من منشأ عصبي.

الأدوية النفسية التأثير، أو قد تحور الأسباب المستبطنة مثل تشنج العضلات الملساء أو العضلات الإرادية.

المبدأ العام هو أن المعالجة الأفضل للعرض تكون بنزع السبب المطبق، ولكن يستحيل أن يحصل هذا غالباً مما يتطلب تفريعاً عرضياً للألم بدواء مُسكن.

يعدُّ الألم العرض الأشيع الذي يجعل المرضى يشاهدون الطبيب. لا تعني الشكوى بأن هناك حاجة للمُسكن، يحتاج الطبيب للتدبير العلاجي للألم إلى معرفة ماذا حدث في نفس المريض وجسمه.

يتطلب التدبير العلاجي الأمثل من الطبيب أن يمتلك بنية فضولية للذي حدث في نفس المريض وجسمه.

- يدبّر الألم الحاد على نحو أولي (وليس على نحو متغير)، بالأدوية المُسكنة.
- غالباً ما يتطلب الألم المزمن أدوية مُساعدة بالإضافة إلى تدابير غير دوائية.

تُختار المُسْكِنَات وفقاً لسبب الألم ووخامته.

ظاهرة الألم Phenomenon of pain

لفهم ظاهرة الألم يجب أن نقبل النقاط الآتية:

- يمكن أن يحدث الألم من دون إصابة نسيجية أو مرض بَيّن واضح ويمكن أن يستمر بعد التام الأذية.
- يمكن أن تحدث أذية نسيجية خطيرة دون ألم.
- يعدُّ الانفعال (القلق، الخوف، الاكتئاب) مُصاحباً متلازماً للألم ويستطيع أن يحوّر شدة الألم والاستجابة السلوكية للضحية *victim*.
- ثمة عمليات هامة في مُسْتَقْبِلَة الأذية الواردة *afferent nociceptive* (راجع ما سيأتي) والدفعات *impulses* الأخرى في الحبل النخاعي والدماغ.

إن تقدير الألم بأنه معاناة حسية وانفعالية (عاطفية *affective*) سمح للأطباء السريريين بإدراك أن تلبية شكوى الألم تلقائياً بالوصفة *prescription* وحدها ليس استجابة ملائمة، وثمة الكثير دائماً الذي يتطلب التسكين أكثر من

⁵ Twycross R G 1984 Journal of the Royal College of Physicians of London 18:32

⁶ باللاتيني: عامل ضار *noxa*: إصابة.

أنماط الألم TYPES OF PAIN

الألم الحاد acute pain يعرف بأن مدته أقل من 3 أشهر، ويتنقل بالأساس عبر الألياف دلتا A- الموصلة ولكن تكتنف الألياف C- الموصلة لمدى أقل، ويمتلك مدخل مُستقبلة الأذية الرئيسي (الرضح الفيزيائي، التهاب الجنبه، احتشاء عضل القلب، القرحة الهضمية المثقوبة). يدرك المرضى بأن الألم عابر، وأحياناً يكون ذا تهديد وخيم ويستجيب المرضى وفقاً لذلك. يعدّ الألم عرضاً يمكن التعامل معه بالأدوية وبأسلوب فعال ومن دون تردد. وحقناً عند الضرورة، وبالوقت نفسه يجري تحديد المرض المسبب. سوف بتفاوت القلق المرافق

بحسب وخامة الألم، ولاسيما بحسب ما يعنيه للمريض سواء انتهى الألم بالشفاء الذي يحدث قريباً، أم بجراحة مهددة للحياة أم كان سابقاً للموت أو الإقاعاد invalidism. يعتمد اختيار الدواء على تقييم الطبيب السريري لهذه العوامل. ما زال حقن المورفين morphine بارز الأهمية منذ أكثر من 100 عام بسبب فعاليته العالية كمضاد لاستقبال الألم ولتأثيراته المضادة للقلق، لم تقم الأفيونات الحديثة بنبد المورفين وهجره.

الألم العصبي Neuropathic pain يتبع ضرر الجهاز العصبي. يكون الألم الحاد بدون مدخول مُستقبلة الأذية nociceptive input الواردة في بعض الآلام العصبية أقل حساسية للأدوية ما لم يكن الوعي مضداً، وإن أي ألم حاد ناكس متواتر مثل ألم العصب الثلاثي التوائم، يطرح مشكلات في التدبير العلاجي ويكون أكثر قرباً للألم المزمن.

الألم المزمن Chronic pain يُنقل على نحو رئيسي بالألياف من النمط C الموصلة (ولدى أقل بالألياف دلتا A- السريعة التوصيل). ويفضل مراعاته كمتلازمة⁸ وليس كعرض (راجع ما سبق) لأنه مجموعة من الآلام المتباعدة المديدة، التي غالباً ما تتشارك مع المظاهر الانفعالية والسلوكية. يتحلى بمسقبل كئيب للضحية التي ترى مسبقاً بأنه لا يوجد فرار من المعاناة، ويمثل هذا سبباً لمشكلات التدبير العلاجي المديدة

إدراك الألم Pain perception ينتج إدراك الألم بحسب مدخول مُستقبلة الأذية إضافة إلى طراز من الدفعات impulses مختلفة التواتر والشدة من المُستقبلات المحيطية الأخرى، مثل مُستقبلات الحرارة والمُستقبلات الميكانيكية التي تحتل عتبة الاستجابة فيها عبر المُستقبلات الكيميائية. تتم هذه العمليات في الدماغ حيث تعبر الدفعات التثبيطية المحورة لتنظم المدخول الوارد المستمر. قد يحدث الألم دون حس الألم (بعض الآلام العصبية⁷) ولا يسبب حس الألم الغائب ألماً، يعتقد أن معظم الألم هو حالة سيكولوجية غالباً ما يسبقه سبب فيزيائي.

المعاناة suffering هي نتيجة للألم ونتيجة نقص فهم المرضى لمعنى الألم؛ وتشكل من القلق والخوف (لاسيما في الألم الحاد) والاكتئاب (لاسيما في الألم المزمن)، الذي سوف يصيب شخصيات المرضى واعتقاداتهم حول أهمية الألم، فمثلاً قد يكون مجرد تأخير العطلة أو الموت أو العجز المستقبلي مع فقد الاستقلالية. إن الاكتئاب هو المساهم الرئيسي ولكن علاجه يشبه الحالات العاطفية الأخرى المصاحبة للألم.

السلوك الألمي Pain behaviour يتألف من ثلاثة مظاهر، ويتضمن السلوك الذي يُفسر من قبل الآخرين كألم مبین عند الضحية، مثل المظاهر المباشرة والواضحة كتعبير الوجه، والتلمل، وطلب العزلة (أو الصحبة)، وأخذ الدواء، ويتطور في الألم المزمن كذلك الخصام querulousness، والاكتئاب، واليأس despair والانسحاب الاجتماعي.

لذا من المفيد التمييز بين الألم الحاد (الحادث الذي يمكن التنبؤ بنهايته) والألم المزمن (الوضع الذي لا يمكن التنبؤ بنهايته كثيراً)، أو أنه ينتهي مع الحياة نفسها.

يقوم الطبيب السريري بتحديد أهمية هذه البنود items لكل مريض والمعالجة المباشرة وفقاً لذلك. قد تكون المُسكنات، وربما لن تكون بالضرورة، حجر الأساس في المعالجة، قد يحتاج إلى الأدوية المُساعدة (اللاسكنة)، وإلى المعالجة اللادوائية (الإشعاع، الجراحة).

⁸ مجموعة من الأعراض والعلامات تتميز بأنها لا تمتلك السبب ذاته دائماً (بالوناني: syn: معاً، dramein: يركض).

⁷ الألم العصبي Neuralgia هو شعور بتوزع الألم في العصب المحيطي.

آليات التمسكين MECHANISMS OF ANALGESIA

النواقل العصبية الأفيونية الداخلية المنشأ Endogenous

opioid neurotransmitters تشكل هذه النواقل في الحبل الشعاعي والدماغ جهازاً مشبباً للألم، وهي تتفاعل بمستقبلات الأذية والمدخولات inputs الأخرى (تتضمن المعالجات مثل تنبيه العصب بطريق الجلد، الوخز الإبري) وتتوسط تأثيراتها من خلال مستقبلات نوعية. يقي تفعيل المستقبلات الأفيونية من إطلاق المادة P (ناقل عصبي وهرمون موضعي يكتنف انتقال الألم) وتكون النتيجة تثبيط الانتقال الألمي. لقد ميزت بعض أنماط المستقبلات ولاسيما مستقبلات: μ (mu) و κ (kappa) و δ (delta) حيث تكون اللجان ligands على التوالي: metencephalin, endomorphins و dynorphins. أي الإندومورفينات، والميتانيسيفالين، أو الدينورفينات.

تنتج الأفيونيات التخليقية تسكيناً ألياً بتنبيه الأفيونيات الطبيعية في الجسم وبوجود أنماط مختلفة من المستقبلات تشرح الطرز المختلفة للأفعال. يعرض تعريف هذه المستقبلات وما دونها من أقسام الأمل في تصميم مسكنات جديدة انتقائية ذات نجاعة عالية تحل محل المساوي الموجودة في الأفيونيات.

النالكسون Naloxone. مناهض أفيوني تنافسي يرتبط مع المستقبلات الأفيونية ويحصرها ولكنه لا يمارس تأثيراً فعلياً. يمتلك النالكسون ألفة عالية تجاه مستقبلات μ ، ويسبب للألم (السنبي)، قد يشرح هذا التأثير بحصر إتاحة الأفيونيات الداخلية المنشأ إلى مستقبلاتها⁹. وهو لا يحرز فرط التألم hyperalgesia أو الألم العفوي لأن المسارات الأفيونية تكون هادئة حتى تتفعل بمدخول مستقبلات الأذية والمدخولات الواردة الأخرى.

بالإضافة إلى هذه الآليات الأفيونية، فإن السبل اللاأفيونية التواسط non-opioid مثل السيروتونين تعدُّ هامة في الألم. وثمة اقتراح بأن الآليات الأفيونية أكثر أهمية في الألم الوخيم الحاد، والآليات اللاأفيونية هامة في الألم المزمن، وقد يكون

التي تختلف عن الألم الحاد. يمكن أن تشتد المعاناة والاضطرابات العاطفية وقد تكون نتائج التدبير العلاجي العسير مطولة وخطيرة عند المرضى. غالباً ما تكون المسكنات غير كافية، وتكسب الأدوية المساعدة بالإضافة إلى المعالجة غير الدوائية أهمية زائدة. وعلى الرغم من أن الاعتماد يعدُّ مشكلة أقل من أن يُخاف منها، فإن الاستعمال المستمر للأفيونيات العالية النجاعة مثل المورفين والبيتيدين يفضل اجتنابه عموماً في الألم المزمن (ما عدا الرعاية الملطفة). ولكننا قد نحتاج ونستعمل الأفيونيات المنخفضة النجاعة (كودين Codeine، ديكستروبروبوكسيفين dextropropoxyphene).

ينبغي اجتناب التهذئة وأن تكون المعالجة فموية إذا أمكن ذلك، يجب أن تكون التدابير مخططة لاجتناب الألم الاختراقي، قد تكون مضادات الاكتئاب مفيدة غالباً. قد يحتاج للأدوية المنومة - المهدئة مثل البنزوديازيبينات من أجل القلق ولكنها قد تخرّض على الاكتئاب.

يستعمل مصطلح متلازمة الألم المزمن للألم المستند عند اختفاء المرض القابل للكشف، كما في نوبة ألم أسفل الظهر، الذي لا يستجيب بدرجة مميزة للمعالجة المعيارية بالمسكنات. وسواء أكان الأساس عصبي المنشأ، أم نفساني المنشأ، أم ثقافياً اجتماعياً فيجب عدم تدبيره بالمعالجة الدوائية المكثفة. يجب أن تسحب المسكنات الأفيونية التي تسبب الاعتماد وتستعمل الأدوية النفسية التأثير مثل مضادات الاكتئاب أو مضادات الذهان ويجب مراعاة المعالجة غير الدوائية التي تتضمن المعالجة النفسية.

الألم العابر Transient pain يتخرّض بتفعيل مستقبلات الأذية nociceptors في الجلد والأنسجة الأخرى في غياب الضرر النسيجي. يتطور الألم العابر ليحصن الإنسان من الضرر الفيزيائي من البيئة أو الإجهاد المفرط للأنسجة. إن الألم جزء من الحياة الطبيعية وهو ليس سبباً يدعو لطلب المساعدة الطبية. ويشكل جزءاً من إنتاج الألم العابر في التجارب الفيزيولوجية التي تتحلّى بمفاهيم الألم التي تطورت.

⁹ يبدو أن النالكسون يسبب أيضاً ظاهرة بيروفات pyrovals (بمارسو المراسيم الدينية للمشي على النار) وذلك لتسريع سلامتهم فوق الفحم الحار.

لذلك علاقة باختيار الأدوية.

مُضادات الالتهاب الستيرويدية NSAIDs. عندما يصاب النسيج (من أي سبب) أو حتى مجرد تنبيهه، يزداد تخليق البروستاغلاندين في ذلك النسيج. تمتلك البروستاغلاندينات فعّلين رئيسين: فهي وسائط النهاية وتحسّس النهايات العصبية أيضاً، تخفض عتبة الاستجابة للمنبهات الميكانيكية، (المضض الالتهابي) والكيميائية، وتسمح للوسائط الالتهابية الأخرى مثل الهيستامين، والسيروتونين والبراديكنين أن تشدد من تفعيل النهايات الحسية.

يمكن ببساطة للشيء الذي بقي من تخليق البروستاغلاندينات أن يكون فعّالاً في تفريغ الألم الناجم عن أي نوع من الالتهاب، وهذا هو أسلوب عمل الأسبرين Aspirine ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى. كان هذا الاكتشاف في 1971، إذ استعمل الأسبرين كثيراً في الطب منذ 1899¹⁰. تفعل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بتثبيط الأكسيجيناز الحلقي cyclo-oxygenase (راجع الفصل 15). ثمة بينة على أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تفرّج الألم عند وجود بعض الإصابات النسيجية مع عواقب التهابية، كما يحدث غالباً مع الألم. تفعل أيضاً على الجهاز العصبي المركزي (البروستاغلاندينات، على الرغم من اسمها، فهي تتخلق في جميع الخلايا عدا الكريات الحمراء) وربما يوجد مكون مركزي للتأثير المسكن لمضادات الالتهاب الستيرويدية NSAIDs.

إن التأثير المسكن والتأثير المضاد للالتهاب متوازنان، فمثلاً يفرّج الأسبرين الألم بسرعة وبجرعات لا تنقص الالتهاب، وأما بدء تأثيره المضاد للالتهاب بالجرعات الأعلى فقد يكون بطيئاً. يعدّ الباراسيتامول مسكناً فعّالاً في الألم الخفيف بينما يكون تأثيره المضاد للالتهاب قليلاً في التهاب المفاصل على

الرغم من تأثيره البارز في التورم ما بعد القلع السنّي. تظهر مُضادات الالتهاب الستيرويدية الأخرى مزيجاً من الفروق في فعلها ضد الألم والالتهاب (راجع الفصل 15).

الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids تخفّف جميع أنواع الالتهاب بالوقاية من تخليق البروستاغلاندين (فُسفوليباز A الذي يطلق حمض الأراكيدونيك، ينشط مثل هذا التخليق بالليبوكورتين 1- (lipocortin-1) الذي ينتج استجابة للقشرانيات السكرية). قد يكون الاستعمال القصير الأمد ذا قيمة، بينما يعترى الاستعمال المديد العديد من المشكلات (راجع الفصل 34). يجب بوجه عام سحب الكورتيكوستيرويد بعد أسبوع واحد إذا لم تكن هناك منفعة.

عتبة الألم منخفضة The pain threshold تكون في القلق، أو الخوف، أو الاكتئاب، أو الغضب، أو الحزن، أو التعب، أو الأرق. وترتفع عتبة الألم بتفريغ ذلك (بالتدابير الدوائية أو غير الدوائية) وبسبب تفريغ الألم الناجم عن تدبير تلك المشكلات، ولما كان الانفعال عاملاً هاماً في الألم فليس من المدهش أن تخفّف أقراص الغُفل placebo tablets أو حقن الغُفل الألم ولكن من مساوئها أنها تفقد تأثيرها بسرعة بسبب التكرار.

توضح أهمية معنى الألم للضحية بإصابات الحروب والحياة المدنية.

الجندي المرحوم الذي كان تحت نيران القذيفة لأسابيع، يعدّ حرحه شيئاً جيداً (فهو يعني له نهاية الحرب) وترابط مع ألم أقل بالمقارنة مع المدنيين الذين يعتقدون بأن احتياجهم للجراحة هو كارثة¹¹.

لقد وجدت رغبة أقلّ للمسكنات بين ضحايا إصابات المعركة مقارنة مع إصابات المدنيين. على العكس من ذلك فقد وجد أن المورفين morphine غير فعّال نسبياً في الألم التحريبي عند الإنسان، ربما لأن المورفين يفعل بشكل أفضل ضد الألم ولأن لفعله المضاد للألم أهمية انفعالية للمريض.

مُسكنات جديدة New analgesics لقد طوّرت بنجاح باختبارها على الحيوانات، ربما لأن الاستجابة الانفعالية للألم

¹⁰ يرفع دعاة الطب المتمم complementary (البديل) بأن الطب العلمي الاعتيادي لن يعترف بأي علاج، في الطب المتمم مثلاً، ما لم تُعرف طريقة تأثيره. وهذا ليس حقيقياً أن يكون طرز الفعل غير معروف، لأن الملاحظة التجريبية الموثقة مثل البيئة العلمية تكون دائماً مقبولة.

¹¹ Beecher H K 1957 Pharmacological Review 9: 59

التحريسي عند الحيوانات تكون قريبة من استجابة الإنسان للمرض أو الإصابة العارضة. لا تحدث الاستجابة الانفعالية عموماً عند الشخص المتطوع volunteered الذي يخضع للتجارب المخبرية التي يمكن أن تتوقف بأي زمن، وقد أُعتبر بالواقع بأن الغُفل يفرّج في 3% من هذه الحالات.

التقييم السريري للمُسكنات

Clinical evaluation of analgesics

غالباً ما تجرى التجارب العلاجية في الألم الحاد على المرضى الذين يخضعون للحراحة البطنية أو لقلع الرحى السنية الثالثة، وفي الألم المزمن على الحالات الروماتزمية المزمنة. إن المرضى فقط هم الذين يستطيعون قول ما يشعرون، وأفضل ما يقاس به الألم هو استبيان questionnaire أو سلم مضاهي إبصاري visual analogue scale، وهو عبارة عن خط 10 سنتي متر، تمثل إحدى نهايته الألم السيئ الذي يمكن أن يكون (الذي يحدده المرضى بالألم) والنهية الأخرى بدون ألم، يسم المريض الخط بالنقطة التي تمثل شعوره بالألم بين هذين الطرفين، ويمكن كثيراً إعادة إنتاج هذه الطرق، ولما كان ما يمكن قياسه هو ما يشعر به المرضى فإن التجربة يجب أن تكون مزدوجة التعمية.

يجب أن يكون المراقبون observers الذين يسألون المرضى عن تفريج آلامهم (شدتها ومدتها) وعن التأثيرات الضائرة ثابتين ومُدرّبين. إذا سألت امرأة فتية حسناء فإن نسبة عالية من المرضى (من كلا الجنسين) يقبلون لتفريج الألم مقارنة بالسؤال نفسه لو وضع من قبل الرجل.

اختيار المُسكنات Choice of analgesics

مرتبة بنجاحاتها السريرية¹²

RANKED BY CLINICAL EFFICACY

(راجع أيضاً ترتيب الأفيونيات في الفصل 19).

Based on Twycross R G 1978 In: Saunders Cicely M (ed) ¹² The management of terminal disease. Arnold, London

عمل هذا المؤلف ساهم كثيراً في هذا الفصل.

الألم الخفيف Mild pain

- المُسكنات اللاخندرة أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، مثل الباراسيتامول، إيبوبروفين، ديكلوفيناك¹³. (فصل 15). عندما تفشل هذه الأدوية المستعملة بمجال الجرعة الكاملة، تستعمل الأدوية التالية من أجل:

الألم المعتدل Moderate pain

- المُسكنات المخدرة (الأفيونية)، الأفيونيات ذات النجاعة المنخفضة مثل الكوديين، الديهيدروكوديين، البروبوكسيفين، البنتازوسين.
- المعالجة المشتركة (توليفة) من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مع الأفيونيات ذات النجاعة المنخفضة، إما بالمستحضر ثابت الجرعة الملائم للألم الحاد، أو المعالجة المنفصلة لإيجاد الجرعة المثلى لكل منهما، وهو الأفضل من أجل الألم المزمن على الرغم من أنه أقل ملاءمة. عندما تفشل هذه الأدوية، تستعمل الأدوية التالية من أجل:

الألم الوخيم Severe Pain

- الأفيونيات العالية النجاعة مثل المورفين، والديامورفين، والبنتيدين، والبوبرينورفين buprenorphine. إضافة إلى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تكون مفيدة إذا كان هناك إصابة نسيجية إضافية مثل النقرس gout، والنقائل العظمية.
- عندما تفشل هذه الأدوية، تستعمل الأدوية التالية من أجل:

الألم الحاد الساحق Overwhelming acute pain

- الأفيونيات العالية النجاعة مع مهدئ/مزيل للقلق (ديازيبام) أو الفينوثيازينات المهدئة مثل الكلوربرومازين والليفوميبرومازين (ميثوترميبرازين) (الذي يمتلك أيضاً تأثيراً

¹³ لم يصنف الباراسيتامول في بعض الأحيان كمضاد التهاب لاستيرويدي وذلك لأن طرازه المضاد للالتهاب يختلف كثيراً عن معظم مضادات الالتهاب الستيرويدية، أي، أنه مركزي وليس محيطي، كما لوحظ أن نجاعته المضادة للالتهاب ضعيفة في التهاب المفصل الروماتيزمي.

مسكناً.

لاحظ: قد تفيد الأدوية المساعدة (راجع أعلاه) في كل درجات الألم.

مُوالفة المُسكنات COMBINING ANALGESIS

يعدُّ الاستعمال المتواقت لاثنتين من المُسكنات من طرازين مختلفين في الفعل رشيداً، وقد يعدُّ استعمال دوائين من الصنف نفسه/وآلية الفعل نفسها غير نافع، وقد لا ينفع ما لم يكن هناك فرق في التوكيد، فمثلاً فعل تسكينى وفعل مضاد للالتهاب (باراسيتامول مع الأسبرين). أو فرق في مدة الفعل؛ إن المريض الذي يتناول أحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المديدة التأثير مثل النابروكسين naproxen (يستعمل مرة أو مرتين يومياً)، يتنفع بإضافة دواء أقصر مدة في السَّوْرَة الحادة acute exacerbation مثل إيبوبروفين، والباراسيتامول.

يمكن أن تنقص الأفيونيات المنخفضة النجاعة فعالية الأفيونيات العالية النجاعة بالمنافسة الناجمة مع الأخيرة على مستوى المستقبلات. يستطيع أيضاً الناهض الجزئي (ناهض/ مناهض) من الأفيونيات مثل البنتازوسين مناهضة فعل الأفيونيات الأخرى مثل الهيروين Heroin، وقد يحرض متلازمة الامتناع عند الأشخاص المعتمدين على المخدرات.

التوليفات (المركبة) ثابتة النسبة

FIXED-RATIO (COMPOUND) COMBINATIONS

يقوم العدد الكبير من هذه التوليفات بصفة خاصة بعملء فجوة النجاعة بين الباراسيتامول والمورفين. يجب أن يدرس الأطباء صيغة هذه المستحضرات قبل استعمالها. لقد تبين أن الكافيين يعزز التأثير المُسكن للأسبرين والباراسيتامول ويعجل من بدء التأثير ولكن يحتاج إلى 30 ميلي غرام، وربما إلى 60 ميلي غرام (وسطياً كوب من القهوة حوالي 80 ميلي غرام وكوب من الشاي حوالي 30 ميلي غرام).

تقدم الأقراص التي تحتوي الباراسيتامول (325 ميلي غرام) مع البروبوكسيفين (32.5 ميلي غرام) (Co-proxamol، Distalgesic)، بمقدار 1 - 2 قرص جرعة فعالة لكلا الدوائين.

وكان لها شعبية بارزة بين الوصَّافين والمرضى. قد تتأثر شعبيتها بتأثير شقي euphoriant خفيف، إذ قد تسبب الاعتماد. أما الاهتمام الرئيسي فهو أن الموت من الجرعة المفرطة (المتعمدة) قد يحدث خلال الساعة الأولى، نتيجة الامتنصاص السريع للبروبوكسيفين، ويبدو أن مشاركته مع الكحول خطر. وليس هناك محاولة لترتيب (rank) العديد من المستحضرات بسبب نقص المعطيات المقارنة.

المتلازمة الألمية ومعالجتها

Pain syndromes and their treatment

ينشأ الألم عموماً (الحاد أو المزمن) من البنس الجسدية somatic structures (الجلد، العضلات، العظام، المفاصل) ويستجيب لمضادات الالتهاب الالاستيرويدية NSAIDs. إن الألم الحاد الذي ينشأ من الأحشاء سيئ التوضع وغير سار ويتشارك مع الغثيان، ومن الأفضل أن يُعالج بالمورفين ولكن ذلك يُحرض الاعتماد بالاستعمال المطول. هذا التمييز ليس مطلقاً بالطبع ونحتاج إلى الأفيونيات العالية النجاعة من أجل الألم الجسدي الوخيم مثل العظم المكسور. قد يستجيب الألم الخفيف من أي مصدر إلى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويجب دائماً تجريب هذه الأدوية.

تشنج العضلات الملساء الحشوية

SPASM OF VISCERAL SMOOTH

عندما ينجم الألم عن تشنج العضلات للمساء الحشوية مثل الغص الكلوي، أو المراري ويكون لا بد من جرعة كبيرة من المورفين، أو اليتيدين أو البوبرينورفين، فقد تسبب هذه الأدوية ذاتها تشنج العضلات الملساء الحشوية وبذلك قد تملك فعلاً متواقفاً مما يسبب ازدياد الألم. يعدُّ الفينازوسين والبوبرينورفين أقل مسؤولية في إحداث التشنج. قد يعطى في وقت واحد دواءً مضاداً للمسكارين مثل الأتروين أو الهيوسين لمناهضة هذا التأثير.

تُكتف البروستاغلاندينات في ضبط العضلات الملساء ويمكن معالجة المُغص بمضادات الالتهاب الالاستيرويدية مثل الديكلوفيناك، أو الاندوميتاسين (عضلياً، أو تحاميل، أو فمويًا).

تشنج العضلات المخططة

SPASM OF STRIATED MUSCLE

غالباً ما يكون تشنج العضلات المخططة سبباً للألم الذي يشمل الصداع الزمن التوترى. توجه المعالجة نحو إنقاص التشنج بطرق مختلفة تتضمن المعالجة النفسية؛ التهذئة واستعمال مرخيات العضلات المركزية الفعل بالإضافة إلى المسكنات اللاحقة مثل الباكلوفين baclofen، والديازيبام؛ تفافوت النجاعة السريرية (راجع المرخيات العضلية الأخرى في الفصل 18). يكون أحياناً الإرشاح infiltration الموضعي بالليغوكاين lignocaine (ليدوكاين) ملائماً. قد يستعمل التيزانيدين tizanidine الناهض لمستقبلات α_2 الأدرينية لتفريغ الشنّاج spasticity العضلي في التصلب المتعدد، وإصابة الحبل الشّعاعي أو مرض الحبل الشّعاعي.

الآلام العصبية (ألم الاعتلال العصبي)

NEURALGIAS (NEUROPATHIC PAIN)

تتضمن الألم العصبي التالي للهربس، وألم الطرف الشبكي، واعتلال الأعصاب المحيطي الناجم عن أسباب مختلفة، والألم المركزي كالذي يتبع السكتة، واعتلال الأعصاب الانضغاطي، والمتلازمة الألمية الناحية المعقدة (تشمل الحراق Causalgia، عندما يوجد ضرر عصبي، والخلل الودي الانعكاسي، حيث يوجد نسيج ولكن بدون إصابة عصبية)؛ يتجلى ذلك كمشكلة عظيمة التحدي.

غالباً ما تستعمل الأدوية المضادة للاكتئاب الثلاثية الحلقات و/أو مضادات الصرع الشائعة في تدبيرها العلاجي، تقوم المسكنات بدور جزئي.

• الأميتريبتيلين كثيراً ما يستعمل، يبدأ 10 ميلي غرام في المساء ويزاد إلى 75 ميلي غرام. يعدّ النورترينيلين أفضل تحملاً عند بعض المرضى. يكون فعله العام تثبيط استرداد النورأدرينالين (نورأبينفرين) من النهايات العصبية وينفع في ألم الاعتلال العصبي الذي قد يتبع تعزيز السبل المثبطة للألم النورأدريني في الحبل الشّعاعي.

• الغابابنتين Gabapentin كثيراً ما يستعمل كدواء مضاد للصرع في هذا الموضع، والفينيتوين (الذي يرفع عتبة الخلايا

العصبية تجاه التنبيه الكهربائي) ويستعمل فالبروات الصوديوم في الآلام العصبية المقاومة.

• تنبيه العصب الكهربائي بطريق الجلد (Transcutaneous electrical nerve stimulation: TENS) يساعد عند بعض المعانين؛ ربما يتضمن فعله تعزيز إطلاق الإندورفين. يستعمل الكيتامين ketamine (راجع صفحة 27) أو الليدوكاين (لغوكاين) (تسريباً وردياً) في ظروف خاصة. وقد يُفرج الألم الناجم عن الانضغاط العصبي بالحقن الموضعي للكورتيكوستيرويد.

• عند تفشل هذه التدابير، لا بد من الأفيونيات، ويفضل الميثادون، أو البروبوكسيفين، أو الترامادول، وجميعها تمتلك فعالية مناهضة لمستقبل NMDA بالإضافة لألها ناهضة لمستقبل μ الأفيونية.

ألم العصب ثلاثي التوائم Trigeminal neuralgia يختلف عن اعتلال الأعصاب المحيطية بتدبيره العلاجي. لقد اكتشفت فعالية الكاربامازين (راجع الفصل 20)، المضاد للصرع عرضاً، وذلك من خلال إنقاص الاستثارية في النواة الثلاثية التوائم. يجب أن تكون الجرعة الأولية منخفضة، ويجب أن يتعلم الأفراد عموماً بسرعة تبديل الجرعة بأنفسهم خلال الهدأة والسّورات (200-1600 ميلي غرام/يوم). ولا يستعمل للتوقية. قد نحصل على بعض المنفعة في الحالات المقاومة باستعمال الأوكسكربازين oxcarbazepine، الغابابنتين gabapentin واللاموتريجين lamotrigine.

الألم العصبي التالي للهربس Postherpetic neuralgia

يلطف الألم الحاد في الحلاّ النطاقي (هربس نطاقي shingles) مُضادات الالتهاب الستيرويدية والأفيونيات postherpetic neuralgia (بالإضافة إلى الأسيكلوفير Aciclovir فمويّاً، ويبدأ به خلال 48 ساعة من الطفح). ولو كان وقوع الألم العصبي التالي للهربس يتناقص على نحو معول عليه بالمعالجة المبكرة بدواء مضاد للفيروسات فإن ذلك يجب أن يرهّن عليه. يعدّ الأميتريبتيلين الخيار الأول الملائم، وعند فشله قد يستعمل الغابابنتين gabapentin. قد يطبق موضعياً Capsaicin spp، المشتق من الفليفلة (الفلفل والفلفل الحار)،

كمهيج، على الرغم من أن شدة الإحساس الحارق الأولي قد يحد استعماله. وأما المُسكنات الاعتيادية غير فعّالة.

الصداع HEADACHE

قد ينجم الصداع الذي يبدأ داخل القحف عن جرّ traction أو تمدد الشرايين الناشئة من دائرة ويليس willis، أو نتيجة الجرّ على الأم الجافية. بينما قد يكون الصداع الذي يبدأ خارج القحف ناتجاً عن تشنج العضلات المخططة الموضعية¹⁴، لقد استُعرف حديثاً الوصف التشريحي بين العضلات خارج القحف والأم الجافية القريبة الذي قد يساعد بشرح منشأ الصداع الرقبى. تتوجه المعالجة بالأدوية نحو تفريغ تشنج العضلات المنتجة لتضيق الأوعية أو ببساطة إعطاء المُسكنات، والبدة بمساق من المُسكنات اللاخدرة مثل الباراسيتامول، والإيبوروفين.

الشقيقة MIGRAINE

يبدو أن نوبة الشقيقة الحادة تبدأ في العصبونات السيروتونية المفعول (5-HT) والنورأدرينية في الدماغ. تصيب أحاديّات الأمين هذه الحملة الوعائية الدماغية وخارج الدماغية وتسبب أيضاً إطلاق مواد أخرى فعّالة في الأوعية مثل الهيستامين والبروستاغلاندينات والبيبتيدات العصبية المكتنفة في الألم، فمثلاً ثمة التهاب العصبى المنشأ بأدوية مضادة للشقيقة.

وقد ينجم الاضطراب الإبصاري أو الحسى لأورة aura الشقيقة من القشرة القذالية أو الحسية؛ ينجم الصداع النابض throbbing عن توسع الشرايين الحساسة للألم خارج الدماغ، التي تتضمن شرايين الفروة.

يعدّ استعراف العوامل المثيرة (عوامل الزناد) واجتنابها هاماً، والتي تتضمن الكرب (الإجهاد، الإثارة، القلق، التعب، الغضب)، والطعام الذي يحتوي الأمينات الفعّالة في الأوعية (الشوكولاته، الجبن)، والأرجية الغذائية، والضوء

الساطع، والضوضاء، والصوت المرتفع، والتبدلات الهرمونية أيضاً (الحيض وموانع الحمل الفموية) ونقص سكر الدم. قد تبدئ هذه المؤثرات precipitants إطلاق مواد فعّالة في الأوعية المخزنة في النهايات العصبية والصفائح الدموية. لا تملك النوب المتعددة زناداً واضحاً.

المعالجة treatment. الأسلوب المنطقي¹⁵ هو الأسلوب ذو الخطوات في المعالجة.

- يجب معالجة نوب الشقيقة الحادة مبكراً، بمستحضر مسكن قابل للتبعثر dispersible (ذواب) حيث يمكن أن يمتص قبل حدوث القيء ومرافقته للركودة المعدية والامتصاص التائه erratic للدواء. يعدّ الأسبرين Aspirin (600 ميلي غرام) فعّالاً وقد يضيف فعله المضاد للصفائح لميزة له، والبديل هو الباراسيتامول، والإيبوروفين والنابروكسين. إن الميتوكلوبراميد أو الدومبيريدون ناهضات للدوبامين مفيدة كمضادة للقيء حيث تحسن الإفراغ المعدي وتعزز امتصاص المُسكن. لا تعدّ الأفيونيات مثل الكودين، والديهيدروكودين والبروكسيدين ملائمة في الشقيقة.

- إذا كان طريق الفم غير ناجح، فالبديل المعقول هو تحاميل الديكلوفيناك 100 ميلي غرام من أجل الألم والدومبيريدون 30 ميلي غرام من أجل القيء. مع ذلك فإن الإسهال المرافق للشقيقة قد ينقص من نجاعة هذه الأدوية. يكون الاستعمال الناجع للمُسكن ومضاد القيء كافياً لمعظم النوب الحادة.

- يجب معالجة نوب الشقيقة الوخيمة بالتريبتان triptan مثل sumatriptan. وعلى عكس المعالجات الأعراضية يفضل استعمال triptan خلال طور الصداع من النوبة الحادة. قد يعود الصداع خلال 6 - 36 ساعة عند حوالي ثلث المرضى، ولا بد عندئذ من جرعة ثانية.

- يفيد الأرغوتامين Ergotamine 1 - 2 ميلي غرام (تحاميل) إذا فشلت العلاجات الأخرى، ولكن ليس قبل 12 ساعة من الجرعة الأخيرة من التريبتان triptan، ويجب كذلك عدم إعطاء التريبتان triptan إلا بعد مرور 24 ساعة من إيقاف

¹⁵ الرابطة البريطانية لدراسة الصداع 2001، موقع الويب <http://www.bash.org.uk>

¹⁴ كما في الصداع التوترى، أو الصداع الجبهي الناتج عن إجهاد العين Eyestrain.

الأرغوتامين هو ناهض جزئي لمستقبلات ألفا الأدرينية (مضيق للأوعية) وناهض جزئي أيضاً لمستقبلات السيروتونين. يجب أن يستعمل بحرص شديد.

يضيق الأرغوتامين جميع الشرايين المحيطية (يتقوى هذا التأثير لمشاركته مع إحصار المستقبلات β الأدرينية)، وليس فقط المصابة بعملية الشقيقة، يدوم تأثيرها على الشرايين لمدة 24 ساعة بسبب ارتباطها النسيجي وتؤدي الجرعات المتكررة إلى تأثيرات تراكمية تدوم أطول من نوب الشقيقة.

يتمتع جزئياً من السيليل المعدي المعوي، وقد يفضل الإعطاء المستقيمي في النوب الحادة من الشقيقة. يستقلب الأرغوتامين بوضوح في الكبد (عمره النصفى ساعتان).

قد قُرس crushed الأقراص، 1 ميلي غرام، قبل بلعها مع الماء. يجب أخذ 1 - 2 قرص في البداية ويجب ألا تؤخذ أكثر من 4 أقراص خلال 24 ساعة، يجب عدم تكرار هذه المتوالي sequence لأكثر من 4 أيام، ويجب عدم أخذ أكثر من 8 أقراص في الأسبوع. يفضل الآن التحاميل، 2 ميلي غرام، كجزء من المعالجة المثبتة stepped therapy، وهي تخضع لتقييدات الجرعة العظمى نفسها. يعزز الكافيين caffeine سرعة الامتصاص وذروة التركيز للأرغوتامين (وغالباً ما يشترك معه، مع أنه قد يمنع النوم).

يُعد مذل Paraesthesiae اليدين والقدمين تحذيراً من نقص التروية المحيطية. قد تسبب الجرعة المفرطة غنغرينة محيطية، نتيجة أفعال الأرغوتامين المعقدة على المستقبلات، وأفضل ما يناهض فعله المضيق للأوعية بإعطاء موسع للأوعية لا انتقائي مثل ثلاثي نترات الغليسيريل، أو النيفيديين، أو تروبروسيد الصوديوم (بدلاً من مُحصر المُستقبَلات α ألفا الأدرينية). يتعرض المصابون بمرض وعائي تاجي أو محيطي للاختطار بصفة خاصة.

الأرغوتامين هو معجل قوي للولادة ويكون خطيراً في الحمل. قد يورث الذبحة الصدرية، من خلال زيادته لطليعة التخميل والحمولة التلوية القلبية (تضيق شرياني ووريدي) بدلاً من تضيق الشرايين التاجية.

السوماتريبتان Sumatriptan

ينبه السوماتريبتان (imigran) انتقائياً المُستقبَلات 5-هيدروكسي تريبتامين 1- (التي تدعى مُستقبَلات 5-HT_{1B/1D}) والتي وجدت في الأوعية الدموية القحفية والتي تسبب تضيق هذه الأوعية. يختص السوماتريبتان بسرعة بعد إعطائه فموياً ويخضع للاستقلاب قبل المجموعي الواضح Presystemic metabolism (84%)، ويكون توافره البيولوجي بطريق تحت الجلد حوالي 96%. وعمره النصفى ساعتان.

يعطى بجرعة فموية 50 - 100 ميلي غرام، ولا تزيد الجرعة الإجمالية عن 300 ميلي غرام خلال 24 ساعة. يمكن اجتناب طريق الفم بإعطاء السوماتريبتان 20 ميلي غرام داخل الأنف intranasally، وتكرر مرة أخرى بعد مضي ساعتين على الأقل، ولكن ليس أكثر من 40 ميلي غرام في خلال 24 ساعة. أما عندما تكون الاستجابة السريعة مطلوبة، فيعطى السوماتريبتان 6 ميلي غرام تحت الجلد، ويجب إعادة الجرعة مرة أخرى في حال الضرورة بعد ساعة واحدة ولكن يجب أن لا يزيد الإجمالي عن 12 ميلي غرام في 24 ساعة.

إن السوماتريبتان جيد التحمل عموماً. قد يترابط الاستعمال الفموي مع توعك، وتعب، ودوخة، ودوار وتهذئة. قد يتبع القيء والغثيان الإعطاء الفموي والحقن تحت الجلد. تتضمن التأثيرات الضائرة الأكثر أهمية الشعور بضغط صدري، والاضطراب والألم عند حوالي 5% من الحالات، وقد يترافق ذلك باضطراب نظم القلب الناحم عن تشنج الشريان التاجي. يجب عدم إعطاء السوماتريبتان للمصابين بمرض القلب الإقفاري، أو الذبحة اللامستقرة أو سوابق احتشاء عضل القلب، راجع ما سبق للاستعمال المتعلق بالأرغوتامين.

أما zolmitriptan و rizatriptan، naratriptan، almotriptan فهي أدوية شبيهة¹⁶.

¹⁶ Ferrari M D et al 2001 Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment a meta-analysis of 53 trials. Lancet 358: 1668-1675.

يجب عدم استعمال الأرغوتامين مطلقاً للوقاية من الشقيقة

الوقاية الدوائية من الشقيقة

Drug prophylaxis of migraine

يجب مراعاة الوقاية بعد تصحيح أسلوب الحياة، عند وجود نوبتين أو أكثر في الشهر. قد تتأخر المنفعة حتى عدة أسابيع. تتضمن الخيارات (التي قد تساعد حتى 60% من المرضى) ما يلي:

- **إحْصَار مُسْتَقْبَلَة بيتا الأدرينية** بالبروبرانولول (dl) propranolol، (المصاوغ الأيمن، الذي ينقصه فعل إحْصَار بيتا ومع ذلك يمتلك تأثيراً مثبتاً للغشاء، وبقي من الشقيقة أيضاً)، كما تفعل باقي المناهضات النقية (أتينول والميتوبرولول) ولكن ليس المناهضات (الناهضات) الجزئية، راجع الفصل 23. يبدو أن إحْصَار المستقبل بيتا الأدرينية ليس الفعل العلاجي الرئيسي. لاحظ أنه إذا ما أعطي الأرغوتامين (من أجل النوبة الحادة) للمريض الذي يستعمل البروبرانولول للوقاية فسيحصل اختطار إضافي لتضيق الأوعية (يتواسط إحْصَار المستقبل بيتا توسعاً بإضافة تضيق المستقبل ألفا).

- قد تقدّم محصرات دخول الكالسيوم مثل الفيراباميل، والفلوناريزين flunarizine منفعة.

- يُحَصِّر البيزوتيفين pizotifen والسيبروهبتادين cyproheptadine مُسْتَقْبَلَات (5-HT) السيروتونية بالإضافة لامتلاكهما بعض الفعل المضاد للهستامين H_1 ، وقد تكون فعّالة.

- **مُضَادَات الاكتئاب الثلاثية الحلقات**، مثل الأميتريبتلين amitriptyline بجرعة منخفضة، يبدأ بحوالي 10/ملي غرام عند الليل ويزداد إلى 50 - 75 ملي غرام.

- يُحَصِّر الميثيسرجيد Methysergide (مشتق من الأرغوت) مُسْتَقْبَلَات السيروتونين ولكنه يمتلك تأثيراً وخيماً ضائراً، ويسبب تليفاً التهابياً خلف الصفاق (مسبباً انسداداً في الرحم)، وتحت الشغاف وتليفاً تأمورياً وجنبياً. تعدّ الإجازات الدوائية مثل الامتناع عن الدواء كل شهر أو

شهرين أو كل 6 أشهر وقاية حكيمة من هذا الاختطار، لا يعدّ الميثيسرجيد الدواء المختار الأول مع أن استعماله قد يُبرر عند المريض الذي يعاني من نوب وخيمة متوالية.

الصداع العنقودي Cluster headache قد يُعالج بناهض لمستقبل $5HT_1$ ، مثل السوماتريتان كما في الشقيقة. إذ تميل هجمات الصداع لتكون محددة المدة في بضعة أسابيع مثلاً، وقد تكون مسافات courses قصيرة من الميثيسرجيد methysergide مبررة في الحالات المعقدة.

الشقيقة السابقة للحيض Premenstrual migraine قد تستجيب الشقيقة لحمض الميفيناميك mefenamic أو لمُدر البول. ويستحق الأمر بعد ستة أشهر محاولة سحب بطيئة، لأدوية الوقاية.

صداع ارتفاع الضغط داخل القحف Headache of raised intracranial pressure (الوذمة الدماغية) يستجيب للديكساميثازون (10 ميلي غرام وريدي، 4 ميلي غرام كل 6 ساعات، 2 - 10 أيام) إذ ينقص الضغط، وكذلك يستجيب للمُسكنات اللاخدرة (راجع الرعاية الملطفة).

المتلازمات الألمية الأخرى

OTHER PAIN SYNDROMES

- يستجيب الالتهاب لمُضَادَات الالتهاب الالاستيرويدية ولكن قد يحتاج للدعم support من الأفيونيات المنخفضة النجاعة.
- التهاب المفصل: راجع الفصل 15.

- الرضح Trauma الصغير، مثل بعض الإصابات الرياضية، تعالج عموماً بالتبريد الموضعي للجلد (بخاخ كلوروفلوروميثان Chlorofluoromethanes)، أو المهيجات التي تباع دون وصفة أو مُضَادَات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مثل الديكلوفيناك، مجموعياً أو موضعياً.

- مادة ما يحتاج الرضح الوخيم الذي يتضمن الألم بعد الجراحة (الفصل 18) إلى المُسكنات المخدرة.

- يجب معالجة القصور الوعائي المحيطي بالمُسكنات اللاخدرة التي قد تتطلب فعلياً الأفيونات المنخفضة النجاعة، ولكن قد لا تزود بمنفعة متساوية.

الأعراض المقبولة للمريض؛ ينخفض الطلب على الممرضات ولا سيما عندما تكون الغاية هي السماح للمريض أن يموت مرتاحاً في منزله.

قد يستعمل الاستنشاق عن طريق الصمام من أكسيد النيتروز nitrous oxide والأكسجين، كما في طب التوليد، قد يستعمل مؤقتاً في الأوضاع الأخرى مثل التحصي البولي، وألم العصب الثلاثي التوائم، وفي أثناء المعالجة الفيزيائية التالية لجراحة الصدر وفي سيارات الإسعاف.

الأدوية المستعملة في الرعاية الملطفة

Drugs in palliative care

مكافحة الأعراض Symptom control

الحقيقة العامة هي أننا سنموت جميعاً، والفرق بين الأفراد هو بطول الزمن المتبقى وجودته¹⁷. تعني العلة الانتهازية بأن المدة (عموماً أسابيع) التي يكون فيها العلاج الفعال للمرضى لم يعد ملائماً، والتأكيد بأن تكون الرعاية ملطفة، وذلك مثلاً بتقديم أقصى جودة للحياة خلال هذه الأسابيع النهائية. ويعني ذلك بأن التحكم بالأعراض له الأولوية لأنه:

لا يستطيع أحد المساعدة بدرجة كافية يجعل الإنسان يقبل بموته الوشيك، إذا بقي في ألمه الوحيم. لا يستطيع أحد إعطاء النصيح الروحي لامرأة تنفياً، أو مساعدة زوجة وأطفال يقولون وداعاً للأب المخدر بشدة ولا يستطيع الاستجابة¹⁸.

عندما يتقلص نطاق الحياة، فإن جودة ما تبقى منها يصبح ثميناً جداً. ويجب عدم السماح للأعراض بأن تخربه. كثيراً ما تكافح الأدوية الأعراض. يُقدّم هنا حالة إيضاحية ناجحة من الرعاية الملطفة:

رجل مُسن محترم مصاب بسرطان مريء سادة وقد كان

• يتطلب الداء الخبيث مجالاً كاملاً من المُسكنات والأدوية المساعدة والإجراءات (راجع الرعاية الملطفة).

• يتطلب الألم العظمي، الذي يتضمن النقائل السرطانية إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs فقط أو مع الأفيونيات.

ثنائي الفوسفونات Bisphosphonates مثل باميدرونات الصوديوم sodium pamidronate، كلودرونات الصوديوم Sodium clodronate، تفرج ألم النقائل الحالة للعظم لسرطان الثدي وورم النقي المتعدد.

• يمكن أن يُفرّج الانضغاط العصبي بالكورتيكوستيرويد موضعياً (بريدنيزولون) أو بإحصار العصب (تخدير موضعي)، يمكن تخريب العصب بالكحول والفينول.

• عُسرات الطمث، راجع الفصل 37.

• قد ينفع حمض غامولنيك gamolenic في ألم الثدي mastalgia (في زيت زهرة الربيع المسائية)، والدانازول danazol، والبروموكريبتين Bromocriptine، أو من مشاركة حبوب منع الحمل.

يجب تجنب البيتينيد pethidine في نوب فقر الدم المنجلي بسبب إمكانية تراكم مُستقلّبة النوريتيدين؛ ينقص الهيدروكسي يوريا التواتر (راجع الفصل 29).

التسكين المراقب من المريض

PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA

إن الانجذاب الذي يُمكن المرضى من تدبير مُسكناتهم الخاصة بهم بدلاً من أن يكون معتمدين على الآخرين يعدّ أمراً واضحاً. يسهّل في الألم الخفيف والمعتدل التزود بأقراص لهذه الغاية، ولكنه يلزم في الآلام الوخيمة المزمنة والآلام الحادة الناكسة مثل العلة الانتهازية وبعد الجراحة والتوليد، طرق أخرى لتحقيق التفريغ السريع عند الحاجة لهذه الأقراص. يتراوح مجال نُظُم إيتاء delivery الدواء من الجهاز devices الاستنشاقية إلى مضخات مُراقَبة من المريض للحقن في الطرق الوريدية، والعضلية، وتحت الجلد وفوق الجافية.

على الرغم من المشكلات الواضحة مثل تدريب المرضى، والإشراف، والوقاية من الجرعة المفرطة، فقد تصل إلى

¹⁷ Mack R M 1984 Lessons from living with cancer. New England Journal of Medicine 311: 1640 قراءة مفصلة (مُجذبة):

الرصف الشخصي لجراح أميب بسرطان رئة مع نقائل

¹⁸ الدكتور ماري Mary Baines، مأوى القديس كريستوفر، لندن.

الألم Pain

يجب أن يقيم سبب الألم أولاً. تعدُّ مضادات الاكتئاب الثلاثة الحلقات ملائمة للألم الاعتلالي العصبي الناجم عن الامتداد الورمي للأعصاب المحيطية. يستعمل الكورتيكوستيرويد من أجل الانفخاخ العصبي nerve entrapment، والأفيونيات من أجل تمدد الكبد مع الداء النقيلي، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs من أجل النقيلات الثانوية العظمية.

يجب أن تعطى المسكنات بانتظام، وتعُدّل حسب احتياجات المريض للوقاية من الألم وليس فقط لكبت الألم. يتطلب كبت الألم جرعات أكبر، ولا سيما عندما يحدث الألم قلقاً وخوفاً. وعندما يكون من المؤكد بأن الألم سوف يعود، فإنه يكون من القسوة callous السماح له بذلك بوجود وسائل الوقاية.

يجب أن تكون جرعة المسكنات متاحة للمريض، ولا سيما أثناء الليل، عندما تنجم المعاناة غير الضرورية عن التردد في الاتصال بالمرضة أو إزعاج القريب. أما في العلة الانتهازية، فيتوقف السؤال فيما لو أن المريض سوف يعتمد أو لا يعتمد على الأفيونيات على أهمية المحاذير الأصلية مقابل الاعتماد. - إذ لا يحتاج بصراحة - إلى تطبيق جرعات منخفضة صارمة.

يمكن مكافحة الألم الوخيم دون الاعتراض بالتهدئة في الرعاية الملطفة بوساطة المورفين مع الأدوية المساعدة (تعطى فموياً) حتى عند حوالي 80% من المرضى. يحتفظ بالاستعمال الفموي عند المرضى غير المعتمدين بالإضافة لانقاص تواتر الحقن المزعج.

يمكن تحصيل التفريغ الكامل فقط بالانتباه للتفاصيل. لذلك نقدم وصفاً لاستعمال المورفين في هذه الباحة الهامة جداً من الرعاية.

المورفين الفموي لمكافحة الألم في الرعاية الملطفة

ORAL MORPHINE FOR PAIN IN PALLIATIVE CARE

لا تسمح المعالجة الفموية بحدوث الاعتماد ويمكن أن تقدم في المنزل حيث يفضل معظم المرضى أن يموتوا.

بستانياً متحمساً. وبقي في منزله من دون ألم، وحضر ليري معرض الحدائق يوم السبت، وعمل في حديقته يوم الأحد وتوفي يوم الاثنين¹⁹.

كان يعالج بالهيروين heroin باستمرار (ديامورفين) تسريباً تحت الجلد. وفي حين تقدم التجربة المعشاة ذات الشواهد أساساً رئيسياً للمعالجة المتقدمة، فإنها تخبرنا عما حدث عموماً، ومع ذلك تعدُّ الحكاية السريرية قيمة، فهي تخبرنا ماذا حدث، وتقدم لنا أمثلة محاكية. إن الاستعمال الذكي للأدوية الذي يتبع التحليل المستنير، يمكن الأطباء من جعل مرضاهم يغادرون الحياة بسلام²⁰، وكرامة مثل قتل الرحمة euthanasia.

يمكن أن يوفر الاستعمال الحاذق للأدوية تفريعاً لا يقدر بشمن ويستحق الدراسة بعناية، وهذا لا يخفي حقيقة الأسلوب، والفتنة، والشعور الإنساني للمشرفين وهي من العوامل السائدة حينما تقوم الأدوية بمكافحة أي زيغ aberrations خطير جسدي أو نفسي²²، وتلخص احتياجات الاحتضار كأمن ورفقة ومعالجة أعراضية وتمريض طبي ورعاية منزلية. تحدث تقريباً نصف وفيات المرضى في إنجلترا وويلز في منازلهم الخاصة.

¹⁹ Russell P S B 1984 New England Journal

²⁰ كما في العديد من الأزمنة، كتبت نصف عاشق للموت المريح، سمي بالعديد من الأسماء اللطيفة في العديد من القوافي المستوحاة mused rhyme، بأخذ تنفسي في الهواء، الآن أكثر غنى للموت، بالتوقف في منتصف الليل دون ألم (جون كيتز John Keats 1795 - 1821).

²¹ قُتل المَرْحَمَة Euthanasia (باليونانسي eu: لطيف gentle، سهل easy: thanatos الموت)، هو موضوع الجميع. وهو لا يعني القتل الهادئ المتعمد للناس، حيث يعد قتل مرحمة إرادي (طوعي). إن إعطاء جرعات متزايدة من الأفيونيات والأدوية المهدئة قد تقصر الحياة أيضاً (تأثير مضاعف) وهي ليست سيئاً من وجهة نظرنا لحجب المعالجة التي تؤدي للتفريغ، كما يفعل الطبيب وفقاً لمسؤولية الممارسة الطبية بغرض تفريغ الألم أو الضائقة ودون قصد القتل: تقرير لجنة الأخلاق الطبية: House of Lords, January 1994. HMSO, London

²² أعطني مجموعة من حَجَل partridge الطبيب، المقيد الساق، والواسع الردف، الباطني البنية بأيدٍ لطيفة. حيث تخلت عن جميع عيوبى، ولكن مع الوميض الذي في عينيه، سيخبرني بأنني يجب أن أموت. - 1907, (WHO. Auden 1973).

prochlorperazine بضبط الغثيان والقيء ويسحب بعد 5 - 4 أيام بصفة عامة.

• قلماً يكون الخمود التنفسي مشكلة عندما يعطى المورفين بهذه الطريقة.

• يجب عدم الخوف من الاعتماد dependence. إذ يحدث الاعتماد الفيزيائي والنفسي كلاهما ولكن يحدث الأخير بدرجة صغيرة بالمقارنة مع معاقرة الدواء drug abuse في بقية التلازمات الألية المزمنة. إن المظاهر الاجتماعية والنفسية والطبية لاستعمال المورفين في الرعاية الملطفة ذات فرق كبير عن معاقرة الدواء وتعدّ هذه المقارنات غير ملائمة. يجب التدرج في إنقاص الجرعة عندما يتطلب الأمر ذلك كما هو الحال بعد تفريج الألم بالمعالجة الشعاعية الملطفة أو بالاحصار العصبي؛ لقد تبين أن السحب المفاجئ (العارض) يسبب متلازمة سحب خفيفة فقط.

• يُعامل التحمل المكتسب بزيادة الجرعة، ولا توجد حاجة لجرعة عظمى اعتباطية.

• قد يصبح الانتقال من الطريق الفموي إلى الطريق تحت الجلد ضرورياً كما في صعوبة البلع والقيء، يمكن أن يُؤتى بالديامورفين (يفضل الهيروين heroin لأنه أكثر ذوباناً من المورفين) بمحقنة مسواق محمولة syringe driver. يجب أن تكون ثلث الجرعة فموية (تبلغ كل 4 ساعات).

• يتوافر أيضاً مستحضر الرقعة الجلدية ذات اللاصق الذاتي الذي يطلق الفنتانيل fentanyl (25 ميلي غرام/ ساعة لمدة 72 ساعة) عبر الأدمة لتفريج الألم في الرعاية الملطفة.

الأدوية المُساعدة ADJUVANT DRUGS

تعدّ الفينوثيازينات phenothiazines مضادة للقيء، ومضادة للقلق ومهدئة وقد تبدل الاستجابة العاطفية للألم (ولاسيما ميثوتريميبرازين methotrimprazine).

تمتلك مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (وربما مُضادات الاكتئاب الأخرى) تأثيراً موفراً للمورفين حتى في غياب الأثر على المزاج.

قد يستعمل في حالات منتقاة مجال كامل من طرق

• قد يستعمل محلول مائي²³ بسيط، وتعديل القوة بإعطاء حجم 5 - 10 ملي لتر من الجرعة، يبدأ مثلاً بحوالي 1 أو 2 ميلي غرام/ملي لتر.

• يفضل كبديل إعطاء، أقراص الإطلاق المستمر وربما يفضل (MST المستمر، Oramorph SR).

• يستعاض عن المُسكن الأضعف بجرعة بدئية اعتيادية فموية مثل co-proxamol، 2.5 - 10 ميلي غرام كل 4 ساعات (2.5 ميلي غرام عند المُسن الضعيف) من المحلول المائي أو 10 - 30 ميلي غرام كل 12 ساعة من المستحضرات ذات الإطلاق المستمر sustained release. تستعمل كبديل التحاميل أو المستحضرات الشدقية (تحت اللسان) (يتجاوز الطريق الأخير الإطراح قبل المجموعي presystemic ولا يتطلب جرعات أعلى مقارنة مع البلع).

• يجب أن تصحح الجرعة والتواتر لثليان احتياج المريض. يجب أن تبقى الفواصل بين أقراص الإطلاق المستمر دون تبدل أي كل 12 ساعة.

• يمكن مكافحة الألم الاختراقي breakthrough pain عندما يأخذ المريض مستحضرًا ذا إطلاق مستمر بإضافة جرعة من المحلول المائي، وتعطي الثقة للمريض.

• قد يتطلب الأمر الانتقال نحو الأفيونيات العالية النجاعة، وجرعات بدء عالية من المورفين الفموي.

• قد يُسمح بجرعة أكبر في الليل (1.5 - 2 x الجرعة النهارية) أو إضافة منوم للمريض لقضاء الليل دون الاستيقاظ بسبب الألم (ولخذف جرعة ليلية واحدة).

• سوف يحدث الإمساك، الذي لا بد من تديره.

• يعدّ النعاس (بضعة أيام) والتخليط الأولي (عند المسنين) شائعاً وعادة ما يتوقف.

• يشيع الغثيان والقيء: يقوم مضاد القيء مثل بروكلوربيرازين

²³ تفسد محاليل المورفين حالما تتعرض للهواء، وتفقد فعاليتها إذا تعرضت للضوء (تُحفظ في الظلام) والحرارة لمدة 2 - 4 أسبوعاً؛ يتطلب ذلك نصيحة صيدلانية موهلة وتحضيراً؛ تم تطوير مستحضرات ثابتة (Oramorph). يعد مذاق المورفين مرّاً، وقد يختار المريض لمشاركته مع الغرب للفنل على الطعم المرّ، وقد تستعمل الأقراص.

التخدير الموضعي والناحي، والتي تشمل حقن المورفين خارج الجافية وداخل القراب intrathecal (الفصل 18).

الأعراض الأخرى OTHER SYMPTOMS

• يشيع القَهَم anorexia عند المصابين بالسرطان المنتشر، وقد يساعد البريدنيزولون 15 - 30 ميلي غرام يومياً و/أو الكحول (الشكل المفضل عند المرضى - غير المسلمين) قبل الوجبات.

• قد لا يحتاج التخليط confusion إلى معالجة، ما لم يترافق مع التملل، يفيد الهالوبيريدول haloperidol أو الفينوثيازينات (أقل تهدئة) في الحالات الإسعافية أو الكلوربرومازين (إذا كانت التهدئة مرغوبة).

• عادةً ما يحدث الإمساك constipation عند المرضى المحتضرين، إما نتيجة المسكن الأفيوني أو نتيجة لعدم كفاية مدخول الطعام والسوائل²⁴، وعدم الفعالية الفيزيائية. قد يكون مزعجاً كثيراً ويجب أن يبدأ تدبيره العلاجي مبكراً لإحباط الاحتياج إلى النزاع اليدوي للبراز الذي يعدّ مزعجاً ومحرجاً وبدرجة أقل للحقن الشرجية. يجب أن تستعمل تدابير النظام الغذائي عندما تكون عملية. إن الملين المنبه للبراز دانثرون danthron مع بولوكسامير Co-danthramer: poloxamer).

يجب استعمال التحاميل مثل الغليسيرول glycerol أو البسكوديل Biscodyl، إذا لم تفتح الأمعاء حتى ثلاثة أيام ووجد المستقيم ممتلئاً.

• الاختلاجات convulsions تفضل فالبروات الصوديوم فموياً لأنها فعالة في مجال واسع من الاضطرابات النوبية (من أجل الحالة الصرعية راجع الفصل 20).

• السعال: راجع الفصل 27.

• الإسهال: راجع الفصل 32.

• الزلة dyspnoea الزلة المزمنة (غير الناجمة عن الفشل التنفسي) قد تُفَرَّج بالأفيون (بسبب حمود مركز التنفس وإنقاص حساسية المنبهات الكيميائية)، ولكن عند وجود الفشل التنفسي الناجم عن داء رئوي، فإن أي تهدئة قد تكون مهددة للحياة، يستعمل الأكسجين عندما يكون ملائماً، وينقص البنزوديازيبين القلق بسبب الزلة، وينقص الديكساميتازون التهاب حول الأورام السادة التي تسبب الزلة. يسبب تراكم المخاط عند المرضى الضعفاء جداً عن طرده "صلصلة الموت" death rattle، تعدّ هذه الحادثة الانتهازية من أكبر الضوائق للآخرين مما هي للمرضى، ويمكن التخلص منها بتخفيف المفرزات بدواء مضاد للمسكارين (هيوسين أو أتروين كل 4 - 8 ساعات).

• الحالات الإسعافية مثل النزف الرئيسي، والصمة الرئوية، والشرق الرخيم choking، وكسر العظام الطويلة: يعطى المورفين 10 ميلي غرام مع الهيوسين 0.4 ميلي غرام حقناً عضلياً، تقدم هذه التوليفة تفريجاً وجيزاً وبعض النسالة القصيرة الأمد بالطريق الراجع التي يمكن أن تمتد إلى نوبة غير كاملة سارة.

• الفواق Hiccup (نتيجة التشنج الحجابي). يكون معنّداً ومنهكاً، قد يساعد إعطاء الكلوربرومازين (أو الفينوثيازينات الأخرى) أو الميتوكلوبراميد، والباكوفين baclofen أيضاً، والنيفيديين أو فالبروات الصوديوم.

• الأرق Insomnia. يستعمل تيمازيبام temazepam أو زوبيكلون zopiclone (الذي يكون أقل عرضة لإحداث التخليط عند المسنين).

• الحكمة: راجع الفصل 16.

• الوذمة اللمفاوية: مثل الناجمة عن سرطان حوضي، والذي يسبب الألم قد تُساعد بالبريدنيزولون (15 - 30 ميلي غرام/يومياً).

• الضائقة النفسية: قد تساعد بمضاد للاكتئاب أو بمهدئ بحسب الظروف. قد يتخدر المرضى بسهولة ويصبحون صامتين دون شكوى، ولكن إذا لم تتبع ذلك فإن المرضى لا

²⁴ من الطبيعي والريح أن تموت جفياً بدرجة قليلة، حيث يؤدي التميُّم الكامل لامتلاء المثانة (مع الإزعاج والتملل والسلس)، وسيلان اللعاب، وصلصة الموت؛ تزيد أيضاً فشل القلب (مع زلة تعزز صلصة الموت). إن الأنابيب الوريدية تجعل المعاناة النهائية مستحيلة (Lancet (Lamerton R 1991). 337: 981

يزالون في ضائقة عميقة.

... لا يستطيع الحزن أن يتكلم grief that does not speak ...

يهمس القلب المشحون، ويتعرض للكسر²⁵ (ويليام شكسبير).

ويمكن اجتتاب هذه الطريقة المزعجة في إغناء الحياة بالاختيار الجيد ولاسيما للجرعات الدوائية.

• قد ينجم القم الجاف والمولم عن داء المبيضات (يعالج بالنستاتين nystatin)، أو التحفاف (يعطى المريض السوائل بتعقل عندما يمكن إجراء ذلك فموياً)، يمكن تدير الأعراض بشربات صغيرة أو عص الثلج المهروس (مع نظافة فموية مثابة للوقاية من العدوى المزعجة)، إذا كان ذلك ناجماً عن الأدوية المضادة للمسكارين، التي تتضمن مضادات الاكتئاب، فيجب سحب الدواء أو تعديل الجرعة.

• يسبب الغثيان والقيء، سواءً الناجمين عن المرض أم الدواء الأفيوني ضائقة كبيرة، وقد يكون تديرهما أصعب من الألم، قد نحتاج إلى دوائين يعملان بآليات مختلفة عندما يفشل عامل واحد، مثل الميتوكلوبراميد (مناهض لمستقبل D₂ الدوبامين) أو الأوندانسترون Ondansetron (مناهض لمستقبل 5-HT₃) أو الهيوسين (كمضاد مسكاريني)، استعمل من أجل القيء الناجم عن فرط كالسيوم الدم مضاداً للقيء وعالج السبب (الفصل 38).

• قد يسبب العرق الليلي ضائقة وأرقاً: يساعد الأندوميثاسين في ذلك.

• التملل Restlessness في العلة الانتهازية عندما لا يوجد سبب واضح، مثل الألم، أو المثانة الممتلئة، قد يعالج بالميثوتريميبرازين methotrimeprazine (ليفوميبرازين، أو مهدئ فينوثيازيني ذو تأثير مسكن) حقناً. قد يشرك مع المورفين (أو الديامورفين، الذي يكون مهدئاً ومسكناً أيضاً).

• قد يصعب بلع الأشكال ذات الجرعية الصلبة وقد تلتصق

هذه الأشكال في المريء عند المرضى الضعفاء المستلقين، ولاسيما عند عدم أخذ كمية كافية من السوائل مع الجرعة (يجب ابتلاع جرعتين كبيرتين أو 100 ميلي لتر على الأقل ويجب أن يكون جذع المريض عمودياً).

• تواتر البول urinary frequency؛ والإلحاح والسلسل البولي:

قد يفيد الفلافوكسات flavoxate والتوليرودين tolterodine، والأوكسي بوتينين oxybutynin (مضادات مسكارينية)، قد تسبب هذه الأدوية احتباساً بولياً عند وجود احتباس تشريحي. قد يلطف ألم القنطار المستقر (مع تشنج العضلات الانعكاسي) بإعطاء الديازيبام.

• ارتفاع الضغط داخل القحف intracranial.

قد يستعمل الديكساميثازون بأسلوب غير محدد، تنقص الجرعة إلى 5 ميلي غرام يومياً إذا أمكن تطبيقها.

• يمكن شم الرائحة المنفردة الناجمة عن الأورام الكمية fungating والقرحات الناجمة عن النمو الجرثومي اللاهوائي. قد تكسب المنفعة من تطبيق البوفيدون اليودي الموضعي Povidone Iodide أو هلامه الميترونيدازول.

المُسكنات المُخدرة أو الأفيونية المفعول²⁶

Narcotic or opioid analgesics

الناهضات، الناهضات الجزئية والناهضات

Agonists, partial agonists, antagonists

لا يوجد من بين العلاجات السارة التي أعطاه الله سبحانه وتعالى للإنسان لتفريج معاناته، ما هو ناجع وشامل مثل الأفيون opium (توماس سيدنيهام، طبيب، 1680).

لقد استعمل الأفيون opium (العصارة الجافة من رأس بذر الخشخاش الأفيوني) في الأزمنة ما قبل التاريخ، ولا تزال الممارسة الطبية تتكى على قلوانياته كثيراً، وتستعمل

²⁶ استعمل مصطلح أفيوني opiate من أجل القلوانيات الطبيعية، وتملك الأفيونات والعوامل الأخرى أفعالاً شبيهة. لا يعد التمييز ملحوظاً عموماً، وليس له فائدة خاصة، نستعمل هنا الأفيوني المفعول opioid لجميع المواد ذات المستقبلية النوعية.

²⁵ William Shakespeare (1564-1616). Macbeth, Act 4, Scene

كُستَكنات، ومهدئات ومُضادات للسعال، وفي معالجة الإسهال.

لقد عُزل المكون الرئيسي الفَعَال من الأفيون الخام في عام 1806 من قبل فريدريخ سيرتورن Friedrich Sertürer، الذي اختبر المورفين النقي على نفسه وعلى ثلاثة من الفتيان البالغين. لاحظ بأن الدواء سبب حموداً دماغياً وفُرج وجع الأسنان وسماه بعد ذلك ²⁷ Morpheus.

يحتوي الأفيون العديد من القلوانيات alkaloids ولكن أهمها المورفين (10%) والكوديين ويستعمل البابافيرين كموسع وعائي أحياناً (راجع الفصل 27). تتوافر مستحضرات منقاة من المزائج القلوانية الأفيونية مثل papaveretum (Omnopon) المسلوقة النوسكاين noscapine الذي يشته بإحداثه للسمية الجينية genotoxicity.

طَرَزُ الفَعْل MODE OF ACTION

أعطيت البيبتيدات الأفيونية المفعول الداخلي المنشأ (الإندورفين endorphins، والدينورفين dynorphins، والإنكيفالين enkephalins) مصطلح "مورفين الدماغ الخاص". شرح اكتشافها عام 1972 سبب امتلاك الدماغ لمستقبلات أفيونية بينما لا يوجد في الجسم أفيونيات. تلتصق هذه البيبتيدات على المُستَقْبَلَات الأفيونية النوعية، ولاسيما μ (مو Mu)، δ (دلتا delta) أو κ (كابا Kappa) المتوضعة في العديد من المقرات النخاعية وفوق النخاعية في الجهاز العصبي المركزي. تعدُّ المُستَقْبَلَات الأفيونية جزءاً من عائلة المُستَقْبَلَات المقترنة بالبروتين G - (راجع الفصل 7) وتعمل على فتح قنوات البوتاسيوم وتقي من فتح قنوات الكالسيوم ذات البوابات الفولطاجية voltage-gated، إذ تنقص من الاستثارية العصبونية وتنشط إطلاق نواقل الألم العصبية بما فيها المادة P.

²⁷ في المنهجيات الكلاسيكية classical methodology كان Morpheus ابن إله النوم somnus، كان يسيطر على نومه القوت الجهنمي infernal deity. كان يُمثل على شكل جسم ضخم، أي على شكل صبي مُجنح معك خشخاش الأفيون opium poppies بعده. وكانت وظيفته الرئيسية الوقوف إلى جانب سرير أبيه النائم ذي الستائر السوداء من الريش.

تعدُّ المستقبلية μ الأهم، وجرى تمييز مُعيّنين subtypes من المستقبلية هما μ_1 المترابطة مع التسكين والشمق والاعتماد، والمستقبلية μ_2 المترابطة مع الحمود التنفسي وتبسيط تحرك الأمعاء. تكون مُستَقْبَلَةُ الكابا κ -receptor مسؤولة عن التسكين في الحبل النخاعي وتترابط أيضاً مع الانزعاج. أما دور المستقبلية δ دلتا عند الإنسان فهو قليل الوضوح.

ناهضات المورفين النقي الشبيهة بالمورفين Pure morphine-like opioid agonists تعمل على مُستَقْبَلَات μ و κ بصفة عامة.

مزيج الناهضة والناهضات الجزئية Mixed agonist-antagonist and partial agonists الأدوية الأفيونية المفعول قد تكون ناهضة لصنف واحد من المستقبلية الأفيونية، ومُناهضة لصنف آخر، بما يفسر الفرق في طرز الفعل المشاهدة. قد يمتلك الأفيون المفرد single opioid تأثيراً مزدوجاً ناهضاً/مناهضاً على المستقبلية المفردة، يعرف هذا بالناهض الجزئي. إنَّ البوبرينورفين Buprenorphine ناهض جزئي على المستقبلية μ . ومناهض على المستقبلية κ . ينتج البنتازوسين Pentazocine تسكيناً أو انزعاجاً أيضاً بتفعيل مُستَقْبَلَات κ كابا النخاعية، ويكون مناهضاً ضعيفاً للمستقبلات μ . تمتلك الناهضات الجزئية سقفاً محدوداً من النجاعة العلاجية الذي سيورث بالمناهضة متلازمة الامتناع إذا أعطيت للأشخاص المعتمدين على المورفين أو على الهيروين (الناهضات العالية النجاعة). إضافة لذلك تنافس الناهضات الضعيفة (المنخفضة النجاعة) (الكوديين) الأفيون العالمي النجاعة على المُستَقْبَلَات ولذا تنقص من شغل المستقبلية، وتنقص من النجاعة العلاجية للأخير. لذا يناهض الناهض الجزئي الضعيف الناهض القوي. فليس من المفاجئ إذاً وجود فروق بين الأفيونيات من حيث التأكيد وطرز العديد من أفعالها.

الناهضات الأفيونية التنافسية النقية Pure competitive opioid antagonists يُحصِرُ النالوكسون والنالتريكسون جميع المُستَقْبَلَات الأفيونية بينما لا يمتلك تأثيراً مُفعلاً. إنَّ بعض الإندورفينات، والدينورفين والإنكيفالين فعالة

تأثير المورفين على الجهاز العصبي المركزي

MORPHINE ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

يعدُّ المورفين مُسكناً أفيونياً عالي النجاعة على نحو عام، ويعمل على إزالة الألم ويسمح للأشخاص بتحمل الألم، فمثلاً قد يتبدل الإحساس، ولا يستمر الشعور المزعج الناجم عن الألم، فهو ينبه الجهاز العصبي المركزي ويخمد كليهما، ويخرض على الارتخاء والتهذئة، والانفصال والعافية (الشمق)، وأحياناً عدم السرور (انزعاج)، ويسبب النعاس والعجز عن التركيز والنوم، يفترض دائماً بأن حالة السرور هذه لا تتخرب بالغثيان والقيء الشائعين إذا كان المريض جواً. قد تحدث إثارة ولكن هذا غير معتاد. يثير المورفين القطة والحصان، ومع ذلك فإنه من غير القانوني وضعه في الممارسة. يمتلك المورفين عموماً أفعالاً منومة ومهدئة مفيدة ويجب أن لا يكون هناك تردد في استعماله كجرعة كاملة في الظروف الملائمة، كما في الألم الحاد والخوف من احتشاء عضل القلب وحوادث الطرقات.

المورفين يخمد التنفس، وتنقص بصفة رئيسية حساسية مركز التنفس بزيادة PaCO_2 في الدم، تنقص بالجرعات العلاجية في حجم الدفقة الأولى الناجم عن تناقص المعدل ومن ثم الحجم المدي. ويحدث التخدر بثنائي أكسيد الكربون الذي يتطور بالجرعات العالية. قد يصاب المرضى بالجرعة المفرطة بمعدل تنفسي أقل من 2/دقيقة.

يكون المورفين سحيراً عندما يكون السورق التنفسي مختلاً بالمرض، الذي يشمل احتباس CO_2 من أي سبب مثل الداء الرئوي المُسد الزمن C.O.P.D، والربو، أو ارتفاع الضغط داخل القحف.

قد يزيد المورفين لزوجة الإفرازات القصية عند مرضى الربو، إضافة لتأثيره على مركز التنفس، التي سوف تزيد مع حمود السعال وتشنج القصبات مقاومة المسالك الهوائية.

يكبت المورفين أيضاً السعال بفعل مركزي. فهو ينبه نواة العصب الثالث مسبباً تقبض الحديقة (حداقات نقطة الدبوس المميزة للتسمم، الحاد أو الزمن، تكون الحديقة بالجرعات العلاجية أصغر بصفة مجردة).

مثل المورفين وبعضها يمتلك نجاعة أعلى. ولقد فتح اكتشاف الوظيفة الطبيعية للآليات الأفيونية في الفيزيولوجيا والباثولوجية الفرص أمام تطورات رئيسية في التدبير العلاجي للألم، وقد تؤدي الآليات الأفيونية الداخلية المنشأ دوراً كما في الصدمة.

المورفين والأفيونيات الأخرى

Morphine and other opioids

سوف يوصف المورفين بالتفصيل والمُسكنات الأفيونية الرئيسية الأخرى بقدر ما تختلف عن المورفين. يفعل المورفين على نحو رئيسي مع مُستقبلة μ_1 الأفيونية (تسكين، شفق، اعتماد) ومستقبلات μ_2 (حمود تنفسي، نقص حركية الأمعاء). يمكن أن تلخص أفعال المورفين الرئيسية كما يلي:

الجهاز العصبي المركزي

On the central nervous system

- الحمود depression الذي يؤدي إلى التسكين، والحمود التنفسي، وحمود منعكس السعال، والنوم.
- الاستثارة excitation، التي تؤدي إلى القيء، وتقبض الحديقة، والمنعكسات النخاعية المفرطة النشاط (عند بعض المرضى فقط)، والاختلاجات (نادراً).
- تبديل المزاج: الشمق والانزعاج.
- الاعتماد dependence؛ الذي يصيب الأجهزة الأخرى أيضاً.

الجهاز العصبي المحيطي

Peripheral nervous system

- التسكين وبعض التأثير المضاد للالتهاب.
- تنبيه العضلات الملساء Smooth muscle stimulation
- تشنج العضلات المعدية المعوية (تأخر إمرار المحتويات والإمساك).
- تشنج السبيل الصفراوي.
- التشنج القصبي.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system

- توسع أوعية المقاومة (الشريانات) والمواسعة (الأوردة).

يُنَبِّه مركز القيء في منطقة الزناد بالمستقبل الكيميائية chemoreceptor، مسبباً الغثيان (10%) والقيء (15%)، وبالإضافة لتأثيره المزعج، فقد يكون خطيراً عند المرضى الذين تعرضوا حديثاً للعمليات البطنية وجراحة الساد cataract. ينقص مستحضر المورفين مع مضاد قيء مثل السيكليزين cyclizine (Cyclomorph) من احتمال حدوث القيء. تنبّه أيضاً بعض المنعكسات التخاعية، مسببة رمعاً عضلياً myoclonus، ولهذا فإن المورفين غير ملائم للاستعمال في التسمم المسبب للاختلاج والتكزز؛ فقد يسبب المورفين نفسه الاختلاجات.

يسبب المورفين فعلاً مضاداً لإدرار البول بإطلاقه للهرمون المضاد لإدرار البول، وقد يكون ذلك هاماً سريرياً. تنقص الشهية بالاستعمال المزمن.

الجهاز العصبي المحيطي Peripheral nervous system. قد يؤدي اكتشاف المُسْتَقْبَلَات الأفيونية في الأعصاب الحسية وتأثيرها المثبط للوسائط الانتهاية إلى تقدم في مكافحة الألم.

تأثير المورفين على العضلات الملساء

MORPHINE ON SMOOTH MUSCLE

السييل الهضمي Alimentary tract يفعل المورفين المُسْتَقْبَلَات الموجودة في العضلات الملساء للمعدة (الغار antrum) وفي الأمعاء الدقيقة والغليظة مسبباً تقلصاً. ينقص التمعج ويزداد التقطع. وبذلك ينبه المورفين العضلات الملساء ويؤخر تفريغ المعدة ويسبب الإمساك، مع حالة تقلص توترية في عضلات الأمعاء. وينجم عن تأخر إمرار محتويات الأمعاء امتصاص أكبر للماء ويزيد لزوجة البراز، الذي لا يسهم في الإمساك. ولا بد من التدبير العلاجي لهذا الإمساك المحرض بالأفيون.

يزيد المورفين الضغط في القولون السيني والرتوج القولونية التي قد تصبح مسدودة وتفشل في نزحها للقولون. لا ينتج البتيدين Pethidine مثل هذا الضغط العالي، ولا يقي من النزح ولذا فهو المفضل إذا كان ألم التهاب الرتج وخيماً بما يكفي لطلب المسكن المخدر. يعرض المورفين

أيضاً لخطر تفاغر الأمعاء القوري بعد العملية ويجب أن لا يعطى في انسداد الأمعاء (ما عدا في الرعاية الملطفة).

قد يرتفع الضغط داخل المرارة كثيراً بعد المورفين (أكثر من عشرة أضعاف في عشر دقائق)، نتيجة تشنج مصرة أودي oddi. وقد يصبح المغص الصفراوي المراري أحياناً أسوأ بالمورفين، عند المريض الذي يفترض أن تكفي الجرعة لزيادة الضغط داخل المرارة، ولكنها لا تكفي لإنتاج تسكين خفيف إضافي. وقد يحدث لدى المرضى الذين استوصلت مراراتهم، متلازمة شبيهة باحتشاء عضل القلب فتسبب التباساً في التشخيص. قد يحدث النالكسون Naloxone نقيجاً أعراضياً شديداً، كما يحدث بثلاثي نترات الغليسيريل. يشكل المورفين سداً خلفياً للعصارة البنكرياسية كنتيجة أخرى لفعله، ويسبب ارتفاع تركيز أميلاز المصل. لذا يجب تجنب المورفين في التهاب البنكرياس، ولكن يمتلك البوبرينوفين تأثيراً أقل على ذلك الالتهاب.

العضلات القصية Bronchial muscle تنضيق العضلات القصية، بسبب إطلاق الهيستامين (جزئياً)، ولكن ببطء، وهو غير هام عدا عند المصابين بالربو إذ يجب اجتنابها مهما يكن بسبب تأثيره المخمد للتنفس.

السييل البولي Urinary tract قد يكون أي تقلص في الحالبين غير هام من الناحية السريرية. وقد يحدث احتباساً بولياً (ولاسيما في ضخامة البروستاتة) نتيجة التشنج المختلط لمصرة المثانة وللتهدئة المركزية مما يجعل المريض يتجاهل الرسائل الواردة من المثانة الممتلئة.

عندما يستعمل المورفين، تكون تأثيراته على العضلات الملساء مكروهة عموماً، وقد يعطى الأتروبين بأسلوب متواتر لمناهضة التشنج. وللأسف لا يمكن مقابلة ارتفاع الضغط المحرض في الجهاز الصفراوي على نحو فعال دائماً، أو استعادة تمعج Peristalsis الأمعاء. سوف يرخي ثلاثي نترات الغليسيريل التشنج المحرض بالمورفين.

تأثير المورفين على الجهاز القلبي الوعائي

MORPHINE ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

يسبب المورفين بفعله المركزي اختلالاً في المنعكسات

الوعائية الودية (مسبباً توسعاً وريدياً شريانياً) وتنبهياً للمركز المهي (تباطؤاً قلياً) وبسبب أيضاً إطلاقاً للهستامين (توسعاً وعائياً). هذه التأثيرات غير هامة عادة، ولكنها قد تنفع في فشل البطين الأيسر الحاد، حيث تفرج الضائقة النفسية بالتهديئة، والضائقة القلبية بإنقاص السوق الودي وطلعية التحميل (بتوسع الأوعية)، والضائقة التنفسية باختلاص rendering المركز ليصبح غير حساس للمنبهات الواردة من الرتين المختقتين.

تتضمن التأثيرات الأخرى للمورفين: التعرق، وإطلاق الهيستامين، والحكة، وانتصاب الشعر.

التحمل TOLERANCE

يُسم الاستعمال المزمّن للمورفين والأفيونيات الأخرى بتحمل مكتسب للتأثيرات المخدّمة الناهضة depressant agonist مثل الفعل المُسكّن، والخمود التنفسي (تصبح الجرعة المميئة أعلى)، ولكن ليس لبعض التأثيرات الناهضة المنبهة stimulant agonist مثل الإمساك وتقبض الحدة، التي تدوم.

تعرض الأفيونيات التي تمتلك أفعالاً ناهضة/مناهضة (ناهضات جزئية) على تحمل التأثيرات الناهضة وليس على تحمل التأثيرات المناهضة، لا يُعرض النالوكسون (مناهض نقي) على التحمل بذاته. ثمة تحمل متصالب cross-tolerance بين الأفيونيات (من أجل الاعتماد والسحب راجع ما سيأتي).

يتنامى التحمل المكتسب مع الأيام بالاستعمال المتواتر المستمر ثم يزول (تغايرية الأفعال المختلفة) على مدى بضعة أيام إلى أسابيع.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

يخضع المورفين الفموي للاستقلاب ما قبل المجموعي بوضوح (بدرجة رئيسية بالاقتران في جدار الأمعاء والكبد) ويصل حوالي 20% من الجرعة فقط إلى الدوران المجموعي؛ تكون الجرعة البدئية الفموية حوالي ضعفي الجرعة المحقونة. يختص بسرعة ولاسيما بعد إعطائه تحت الجلد أو عضلياً عندما

يكون الدوران طبيعياً، ولكن سوف يتأخر الامتصاص في الصدمة الدورانية ويفضل حينها أن يعطى المورفين وريدياً.

يُستقلّب المورفين في الدوران المجموعي في الكبد والكلية؛ تتضمن المُستقلّبات metabolites المقترنة الفعالة فارماكولوجياً المورفين - 6 - غلوكورونيد والمورفين - 3 - غلوكورونيد²⁸ يطرح المورفين (10%) ومستقلباته بدرجة كبيرة من طريق الكلية ويطول ذلك في حال فشل الكلية، لذا لا بد عند مثل هؤلاء المرضى من وجود ضمانات كافية والحرص عند انتقاء المورفين وتقرير جرعته والفترة بين الجرعات. إن العمر النصفى للمورفين 3 ساعات (ومستقلباته الفعالة أطول قليلاً) ومدة تسكينه المفيدة 3 - 6 ساعات (أقصر عند الشباب مقارنة مع المسنين).

يعبر المورفين المشيمة placenta ويكتب مركز التنفس الجنيني عند الولادة.

تتضمن الطرق الأخرى للإعطاء فوق الجافية epidura (في التوليد obstetric) وداخل القُرَب intrathecal (راجع الفصل 18)، حيث تُعطى جرعات منخفضة جداً بيد الاختصاصيين.

الاستعمالات الرئيسية للمورفين ومُضاهئاته

PRINCIPAL USES OF MORPHINE AND ITS ANALOGUES

- تفريج الألم المعتدل إلى الوخيم الحاد (أو الألم المزمّن وغالباً في العلة الانتهازية).
- تفريج القلق في المرض الخطير والمزج المشترك مع الألم، مثل الرضح.
- تفريج الزلة dyspnoea في فشل البطين الأيسر الحاد، وفي السرطان الانتهاضي.
- التمهيد للتخدير من أجل الجراحة.

²⁸ يبدو أن مُستقلّبات المورفين تستبطن ظاهرة فضولية من الألودينيا Allodynia، وذلك عندما يعاني من منه غير مؤلم بدرجة طبيعية على أنه مؤلم، يعنى hyperalgesia فرط التألم، حيث يعاني من الألم المزائد من منه ألمي معروف، ولوحظ الرمع العضلي myoclonia عند بعض المرضى بعد جرعات كبيرة ومطولة من المورفين؛ قد يكتنف الشرح المورفين - 3 - غلوكورونيد الذي يناهض التأثير المسكن للمورفين والمورفين - 6 - غلوكورونيد.

- المكافحة الأعراضية للإسهال الحاد غير الخطير كما في إسهال المسافرين (كودين).
- كبت السعال (كودين).
- إنتاج الشفق Euphoria بالإضافة إلى تفريغ الألم عند الاحتضار (الموت).

قد يتداخل الغثيان، والقيء والانزعاج المحرضين بالأفيون مع أي من التأثيرات المرغوبة.

الجرعة Dose. ثمة اختلاف فردي كبير: إذ إن إعطاء 10 ميلي غرام من المورفين تحت الجلد أو عضلياً عادة ما يكون كافياً، وتزداد التأثيرات غير المرغوبة بجرعة 15 ميلي غرام التي تفوق الجرعة التسكينية، ويعطى وريدياً (بطء) بحوالي ربع الجرعة العضلية إلى نصفها. ويعطى عن طريق الفم. إذ يمكن تحصيل كبت الألم المستمر بإعطاء المورفين فمويًا وتحت الجلد كل 4 ساعات.

المورفين والمرض Morphine and disease. عندما يترافق المورفين مع تضيق الأوعية المحيطية كما في الرضخ، فإن إعطاء المورفين تحت الجلد أو عضلياً قد يبدو غير فعال بسبب فشله بالدخول السريع للدوران المحموي، قد يؤدي تكرار الجرعة قبل امتصاص الجرعة الأولى إلى التسمم عندما يزول تقبض الأوعية. يجب أن يعطى المورفين في مثل هذه الظروف وريدياً بطء (2.5 ميلي غرام كل 2 - 3 دقيقة). أما إذا كان حجم الدم منخفضاً، فقد يسبب المورفين نقصاً خطيراً في ضغط الدم.

قد تسبب الجرعات الصغيرة في حال الفشل الكبدي سباتاً (راجع الفصل 33)، وقد يكون خطيراً في قصور الدرقية (بطء الاستقلاب). يعدّ المورفين خطيراً في النوبة الربوية الحادة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects (نمط A). نوقشت التأثيرات الضائرة نمط (A). سيعالج الاعتماد والجرعة المفرطة أدناه. يتطلب استعمال الأفيون في طب التوليد عناية خاصة.

التأثيرات Interactions. يُؤدّ المورفين (وأيضاً البنتيدين والأفيونيات الأخرى) بمثبطات أكسيداز أحادي الأمين. سرف يمتلك أي مخمد للجهاز العصبي المركزي (بما فيها

الكحول) تأثيرات مُضافة. يعدّ المرضى المعرضين حديثاً للعوامل المحصرة العصبية العضلية (ما لم يعاكس ذلك بدرجة كافية) بإعطاء نيوستيغمين مثلاً (neostigmine) ذوي اختطار لتأثيرات المورفين المخدمة للتنفس. قد تُنقص تأثيرات الأدوية المدرة للبول لأن المورفين ينقص إطلاق الهرمون المضاد لإدرار البول. تتضمن التأثيرات المفيدة تقوية الأثر في تفريغ الألم بواسطة مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والديكسامفيتامين.

الاعتماد الأفيوني OPIOID DEPENDENCE

يبدأ الاعتماد الفيزيائي (الجسمي) بالحدوث خلال 24 ساعة إذا أعطي المورفين كل 4 ساعات، وبعد الجراحة عند بعض المرضى وربما يخضعون على نحو غير مقصود لمتلازمة الامتناع التي تفسر بالازعاج التالي للجراحة عموماً. سرعان ما قد يصل التحمل المكتسب لدرجة عالية، وقد يأخذ المدمن 600 ميلي غرام (تكافئ 400 ميلي غرام من الهيروين) أو أكثر بعدة مرات يومياً. ربما يأخذ المدمن الوسطي حوالي 300 ميلي غرام. تتفاوت مدة التحمل بعد توقف الإعطاء بحسب الأفعال المختلفة، من بضعة أيام إلى أسابيع. لذا فالمدمن الذي يخضع للسحب وفقدان التحمل والذي يستأنف سيرة الأفيون فيما بعد فقد تكون الجرعة المفرطة لديه مغفلة.

يسبب الاعتماد على المورفين أو الهيروين عجزاً فيزيائياً واجتماعياً أكبر من الاعتماد على الأفيون (راجع معالجة الألم عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون). يؤدي التعرض للأفيونيات Opioids إلى تبدلات تلاؤمية في الجهاز الأفيوني الداخلي المنشأ وإلى تبدلات في عدد المُستقبلات والحساسية والاستجابة الخلوية. عادة ما يجرّض السحب المفاجئ للأفيون المعطى متلازمة الارتداد rebound أو الامتناع withdrawal، التي كثيراً ما تتضمن أفعالاً متعاكسة مع الأفعال الطبيعية للأفيونيات، كذلك تتحور الآليات بواسطة الأفيونيات الداخلية المنشأ، حيث تحمّد هذه الآليات بالإعطاء المستمر للأفيون، يمكن أن يوصف ارتداد الامتناع المفاجئ كعاصفة نورأدرينية.

عندما تفوت المدمن حقنته الأولى، يشعر بضائقة الامتناع الخفيف (يشعر بأن العادة قادمة)، ولكن قد يكون ذلك بسبب سيكولوجي أكثر من كونه فيزيولوجياً، يؤدي الخوف دوراً هاماً في متلازمة الامتناع. قد يعطي الغفل في هذه المرحلة تفرجاً. إذ يصبح المدمن في خلال 8 - 16 ساعة من الامتناع عصبياً على نحو متزايد ومصاباً بالتعطل والقلق، يحل الحجز المغلق لمقاومة هذه الأعراض. وسوف يبدأ المدمن بالتناوب yawn في خلال 14 ساعة (وبدرجة أقل عادة) على نحو متواتر، ويتعرق بغزارة ويحدث غثيث من العينين والأنف مع زكام رأسي وخيم مرافق.

ترداد قوة هذه الأعراض خلال 24 ساعة الأولى، بعد ذلك تتوسع الحدة، وتحدث موجات ناكسة من لحم الوز أو جلد الوز goose-flesh. يحدث نقصان وخيم في العضلات خلال 36 ساعة ومغص مؤلم في الظهر والساقين وفي البطن، تطلق جميع سوائل الجسم بغزارة، يكون القيء والإسهال حاداً، وتقل الشهية للطعام ويعجز الشخص عن النوم. ويرتفع معدل التنفس بأسلوب برجي (حاد Steeply). يزداد كل من ضغط الدم الانقباضي والانقباضي بدرجة وسطية إلى درجة عظمى ما بين اليوم الثالث والرابع. ترتفع الحرارة حوالي 0.5 درجة مئوية ووسطياً، وتختفي بعد اليوم الثالث، يرتفع محتوى سكر الدم بحدة حتى اليوم الثالث أو بعد ذلك، يزداد معدل الاستقلاب الأساسي على نحو حاد خلال 48 ساعة الأولى.

يمكن أن تقاس هذه العلامات الموضوعية لضائقة السحب، وتكون دواعي الاستعمال الشخصية متساوية على نحو وخيم مع العلة وتصل إلى الذروة peak خلال 48 - 72 ساعة بعد الجرعة الأخيرة من الأفيون، ثم تزول تدريجياً بعد ذلك في خلال 5 - 10 أيام تالية. تكون متلازمة الامتناع المخصوصة محدودة ذاتياً self-limiting وسوف تكون البقاء عند معظم المدمنين بدون مساعدة طبية (يعرف هذا برفض العادة أو الديك الرومي البارد). إن السحب المفاجئ غير إنساني inhumane، ولكن مع استعمال الأدوية مثل الميثادون methadone، فقد تنقص ضائقة السحب بدرجة هامة جداً.²⁹

²⁹ From Maurer D W, Vogel V H 1962 Narcotics and narcotic addiction, Thomas, Springfield, Illinois. Courtesy

بدواء أفيوني آخر بديل. والميثادون هو المعالجة المختارة، إذ يمتلك ألفة لمستقبله مو 11 ويشبه المورفين ولكنه يشغل المستقبل لفترة أطول (24) ساعة ولكن تعديله وتأثيره البطيء يهون أعراض السحب. إن المعالجة الصاعدة لتأثيره للوصول إلى الجرعة التي تقي من أعراض السحب بسيطة نسبياً (الجرعة البدئية 10 - 20 ميلي غرام/يوم). ويتم بعد ذلك إنقاص سلسلي في الجرعة، تأخذ معظم التدابير السريعة 7 - 21 يوماً ولكن عادة ما تتطلب هذه العملية عدة أشهر مع انحسار تدريجي يرافق مع انخفاض الجرعة. يعد الميثادون الدواء المفضل أيضاً في برامج الصيانة الأفيونية opioid maintenance programmes عند المدخنين الذين يتجنبون السحب.

يكون الميثادون مسلياً diverted (تجارة السوق السوداء) مقارنة مع الأدوية قصيرة الأمد. يقدم في المملكة المتحدة مزيج خاص من الميثادون Methadon Mixture 1 ميلي غرام/ملي لتر (يكون التركيز جزء من اللقب الرسمي) للتدبير العلاجي عند مدمني الأفيون، وهو ذو لون أخضر ومحضّر بطريقة تمنع حقنه.³¹

بوبرينورفين Buprenorphine هو دواء بديل للميثادون، ويمتلك مدة فعل طويلة، ولكنه يبنه مستقبله مو 11 ويحصرها (فهو ناهض جزئي) ويمكن أن يعزز أعراض السحب عند المرضى الذين يأخذون جرعة عالية من الأفيون. يبدو أن البوبرينورفين ذو تأثير شقي euphoriant أقل من المورفين. وهو غير نوعي، ويمكن استعماله كمناهض في الاختبار التشخيصي عند المدمنين المشتبه بهم، والذي يستعمل هو النالريكسون naltrexone، المناهض النقي، الذي يحصر التأثير

.of the authors and publisher

³⁰ For a general account, see Drug Misuse and Dependence- Guidelines on Clinical Management. HMSO, London, 1999.

³¹ يمتلك قوة 2.5 من لعوق linctus الميثادون، من أجل السعال (أصفر وبني) يجب أن لا يسبب التباساً.

الشمقي للأفيون وقد يستعمل للوقاية من النكس عند المدمنين سابقاً.

الأدوية اللاأفيونية Nonopioid. يمكن معالجة متلازمة الامتناع أيضاً بأدوية لا أفيونية. إذ يثبط اللوفيكسيدين Lofexidine التدفق الودي المستقل ولكنه يمتلك فعلاً ناهضاً لمستقبلات α_2 (ألفا -2) الأدرينية قبل المشبكية المركزية وبذلك ينقص تأثيرات فرط النشاط النور أدريني (راجع ما سبق). وهو شبيه بالكلونيدين clonidine. (راجع الفصل 23) ولكنه قلماً يسبب نقص ضغط الدم. توحى اليئنة بأن اللوفيكسيدين فعال مثل الميثادون في الإشراف على السحب عند مجموعات المقيمين في المؤسسات أو في الأوضاع المجتمعية، لا يمتلك قيمة في الشارع، ولا يُعرض للمتاجرة به. تحدث متلازمة الامتناع عند الولدان من أمهات معتمدات، ولا بد من تجنب إنقاص استعمال الأفيون عند الأم في الحمل المتأخر، إذ قد ينتج عن ذلك متلازمة امتناع وليدية neonatal وخيمة جداً، ولا يمكن التكهّن بها.

الناهضة (خمود تنفسي، تقبض حدقة، غيبوبة)، ويكون مأموناً كاعتبار تشخيصي للمريض غير الواعي العسان المشتبه بتناوله جرعة مفرطة من الأفيون. إن العمر النصفى للنالوكسون (1 ساعة) أقصر من معظم الأفيونيات وقد يحتاج لجرعات متكررة أو التسريب. يكون المرشد العلاجي هو الحالة التنفسية وليس الوعي. يجب مراقبة المرضى المفرطي الجرعة من أجل رجعة الخمود التنفسي، الذي يستطب فيه إعطاء آخر للنالوكسون. فضلاً عن النالوكسون تكون المعالجة نفسها في أي جرعة مفرطة لأي مخمد دماغي، غالباً ما يأخذ المدمنين الدواء بجرعات مفرطة، إما على نحو عارض أو لا، يعاكس النالوكسون الخمود التنفسي المهدد للحياة وسوف يُحرض كذلك متلازمة الامتناع (النورأدرينية). تعدّ المراقبة القلبية الوعائية الحريصة ضرورية، باستعمال عوامل إحصار المستقبلات الأدرينية المحيطة وربما للوفيكسيدين (راجع ماسبق)، وفقاً للاحتياج.

تصنيف الأفيونيات وفقاً للنجاعة المُسكنة

Classification of Opioids by analgesic efficacy

نجاعة الأفيونيات	
عالية النجاعة من أجل الألم الخفيف	منخفضة النجاعة من أجل الألم الخفيف أو المتوسط
بوبرينورفين *buprenorphine	كودين Codeine
ديكسوموراميد dexromoramide	ديهيدروكودين dihydrocodeine
ديامورفين (هيروين) diamorphine	بروبوكسيفين dextropropoxyphene
ثنائي البيبانون dipipanone	نالوبوفين *Nalbuphine
ميبتازينول *meptazinol	بنتازوسين *Pentazocine
ميثادون methadone	
مورفين morphine	
بابافيرتوم papaveretum	
بيثيدين (ميبيريدن) Pethidine	
(meperidine)	
فينازوسين Phenazocine	
ترامادول Tramadol	
* ناهض جزئي partial agonist	

الجرعة المفرطة OVERDOSE

يحدث الموت (من جميع الأفيونيات، المنخفضة النجاعة والعالية النجاعة، الناهضة والناهضة الجزئية) نتيجة الفشل التنفسي. يكون ضغط الدم عادة مُصاناً جيداً، إذا كان المريض بوضع الاستلقاء، وقد يسبب عوز الأكسيجين فشلاً دورانياً. قد تتوسع في هذه المرحلة (حدقة ثقب الإبرة) الحدقة (وكذلك إذا كان هناك انخفاض في الحرارة). إن تزامن تقبض الحدقة مع بطء التنفس يعطي التشخيص الذي يعدّ حيويّاً لوصف النالوكسون، المناهض التنافسي الانتقائي المنقذ للحياة³². لا يمتلك النالوكسون أيّاً من تأثيرات المورفين

³² كما يوضح الوصف التالي.. رأينا هذا الرجل مستلقياً على الأرض مع رَجُلَيْن يحاولان مساعدته.. كانوا يحاولون مساعدته على التنفس فمأ لثم mouth – to – mouth وأدركنا عندما ركضنا نحوهم، أن ذلك لم ينفع، كان الرجل مزرّقاً ويتنفس بصعوبة، أعطيته مباشرة أمبولة النالوكسون لم أفكر أننسي أستطيع أن أجد وريداً، فقط حقنتها ببطء في ذراعه العلوي، بدأ الرجل يستيقظ، وبدأ يتنفس ويرتعد قليلاً، عندما وصل مساعدو الطبيب أحبرهم بأننسي أعطيته النالوكسون.. فقالوا واو (نجاح باهر)!

بذلك أيها الرجال أصبح لديكم النالوكسون الآن.

ملاحظات:

- إن التقسيم إلى صنفين ليس مطلقاً إذ إنَّ بعض الأدوية التي أدرجت من أجل الألم المعتدل قد تكون فعّالة في الألم الوخيم بالحقن.
- يعدُّ الفينتانيل، والألفيناتيل *alfenatil*، والريميفيناتيل *remifentanyl* أفيونيات عالية النجاعة تستعمل في الجراحة والتخدير.

الناهضات الجزئية Partial agonists لقد طورت دون إدراك بأمل التخلص من احتمال المعاورة بينما ثبتت نجاعتها المُسكِّنة. إن هذه الناهضات الجزئية هي فعلاً أقل مسؤولية عن تحريض الاعتماد والحمود التنفسي من الناهضات النقية، ولكنها قد تخرض تفاعلات مُحَاكية للذهان *psychoto-mimetic*. يكون فعلها المناهض *antagonist* بَيِّناً *evident* مقابل جرعات كبيرة من الناهض كما هو عند المدمنين.

الايترفين Etorphine هو أفيون عالي النجاعة يُشرك مع مضاد للذهان، يستعمل في تثبيت الحيوانات في الممارسة البيطرية. تكفي الجرعات المستعملة في الحيوانات الكبيرة لقتل إنسان بالغ إذا تم رشُّ *splashed* الدواء على الجلد أو الأغشية المخاطية أو كان هناك خدش بالإبرة. يجب أن يستعمل المناهض التنافسي، أي النالوكسون، (أو الديامورفين الذي يرافق المستحضرات البيطرية، ويكون موسوماً *LABELLED* للاستعمال عند الحيوانات فقط) مباشرة عند الإنسان في هذه الوضعية الإسعافية المُلحة. (لا تتأخر في إحضار مستحضر بشري رسمي إذ حدث الموت أثناء عمل ذلك). اغسل غسلاً غريزاً مقر الرش فوراً.

ملاحظات على الأفيونيات الفردية

Notes on individual opioids

تراعى الأفيونيات التي ستناقش فيما بعد بحسب العلاقة مع المورفين. لاحظ بأنه من غير الضروري أن يشير العمر النصفى $t_{1/2}$ إلى مدة التسكين المفيدة، التي تكون ذات علاقة بالألفة إلى المُستَقْبَلَات الأفيونية، ولكن يعطي العمر النصفى معلومات مفيدة عن التراكم.

الكوديين (ميثيل مورفين) CODEINE (methy/morphine)

الكوديين هو أفيون منخفض النجاعة يرتبط بمستقبلات μ ، يتحول 10% منه إلى المورفين (عمره النصفى 3 ساعات). يفقد نجاعته تجاه الألم الوخيم ومعظم أفعاله أقوى من المورفين بحوالي عشر مرات، أما الفروق الكيفية عن المورفين فهي أن الجرعات الكبيرة تسبب إثارة. يحدث الاعتماد ولكن بدرجة أقل من المورفين.

يستعمل على نحو رئيسي من أجل الألم الخفيف والمعتدل والسعال (يرافق الاستعمال المديد بإمساك مزمن)، ويستعمل من أجل ضبط الأعراض القصيرة الأمد للإسهال الخفيف المدة. ثمة العديد من المستحضرات من أجل السعال، مثل لعوق الكوديين *Codeine Linctus*، ومن أجل الألم حيث تشيع مشاركته مع الباراسيتامول و/أو الأسبرين.

البيتيدين (ميبيريدين) PETHIDINE (meperidine)

جذب البيتيدين الانتباه كمسكن ممكن لأنه يسبب انتصاباً وتوقفاً في ذبول (tails) فئران المخبر (ظاهرة ستروب *straub*)، وتتصف الأدوية الشبيهة بالمورفين بأنها تسبب تشنج المصرة الشرجية.

يرتبط البيتيدين بمستقبلات μ و κ ، وهو فعّال في الألم المعتدل والوخيم ولكن مدة فعله أقصر من المورفين. وهو فعّال مقابل الألم الذي يكون خارج سيطرة الكوديين. على الرغم من أن بنيته لا تتشابه كثيراً مع المورفين، يمتلك البيتيدين العديد من الخصائص الشبيهة، بما فيها إمكانية مناهضته بالنالوكسون.

يختلف البيتيدين عن المورفين كما يلي

Pethidine differs from morphine in that it

- غير مفيد في كبت السعال.
- قلما يحدث إمساكاً، ولكن تأثيره في الأمعاء الصغيرة العلوية شبيه بالمورفين ويتضمن تقلص مصرة أودي.
- قلما يسبب احتباساً بولياً ولا يطيل الولادة.
- يمتلك تأثيراً خفيفاً كمنوم.
- يمتلك مدة تسكين أقصر (2 - 3 ساعة).

يُستَقْلَب البييتدين في الكبد بوضوح ويفرغ الدواء الوالدي parent drug ومستقبلاته في البول (عمره النصفى 5 ساعات)، وقد ثبت أن النوربييتدين يمتلك فعالية فارماكولوجية وقد يتراكم على نحو خطير عندما تكون وظيفة الكلية علية أو مختلة.

يسبب البييتدين القىء في أحيان كثيرة كما يفعل المورفين، ويمتلك تأثيرات شبيهة بالأترويين، وتشمل جفاف الفم وتغييم الرؤية (شلل العضلة الهدبية وأحياناً توسع الحدقة، على الرغم من تقبض الحدقة عادة). يمكن أن تسبب الجرعة المفرطة أو استعماله عند مرضى الفشل الكلوي تنبهاً للجهاز العصبي المركزي (رمع عضلي، اختلاجات) ناجماً عن النوربييتدين. ثمة خلاف في مدى إخماد البييتدين للتنفس وربما تتساوى جرعاته المُسَكِّنة مع الجرعات المخددة للمورفين (equianalgesic).

يحدث الاعتماد على البييتدين مع بعض التحمل، ولاسيما للتأثيرات الجانبية، ولكن تكون تأثيراته النفسية أقل ثباتاً وأقل وضوحاً من المورفين. يمتلك البييتدين ميزات واضحة أكثر من المورفين من أجل الألم الذي لا يكون وحيماً جداً، ويستعمل كثيراً. عادة ما يعطى فموياً (50 - 100 ميلي غرام)، تحت الجلد أو عضلياً (25 - 100 ميلي غرام) وتدوم تأثيراته 2 - 3 ساعات. كثيراً ما يستعمل في التوليد لأنه لا يؤثر في المخاض كما يفعل المورفين، ولكنه يصل للحنين ويمكن أن يخدم التنفس عند الولادة.

الميثادون METHADONE

هو دواء تخليقي شبيه بنويأ وفارماكولوجياً مع المورفين، يفعل على نحو رئيسي على مُسْتَقْبَلَة μ . يستقلب الميثادون بدرجة كبيرة إلى منتجات تفرغ في البول (العمر النصفى 8 ساعات). إن الملمح الرئيسي للميثادون هو مدة فعله. وقد يدوم فعله التسكينى لأطول من 24 ساعة. إذا استعمل الميثادون من أجل الألم المزمن في الرعاية المطلقة (كل 12 ساعة) فيجب أن يقدم أفيون ذو عمر نصفى قصير من أجل الألم الاختراقي breakthrough pain بدلاً من إعطاء جرعة

إضافية من الميثادون.

إن مدة فعله الطويلة مفضلة أيضاً في الاستعمال لتغطية سحب الأفيون (راجع ما سبق). ينقص شغل المُسْتَقْبَلَات الأفيونية بالميثادون التأثيرات المرغوبة للأفيونات الأخرى، وينقص التعديل البطيء لوخامة السحب. يشعر المدمنون المتعاونون بدرجة كافية عند تناول الميثادون فموياً بنقص الاشتها (وقلة الضرب/الدين/الهجوم Kick/buzz/rush) من الإعطاء الوريدي للهيريون والمورفين لأن مستقبلاتهم تكون مشغولة مسبقاً بالميثادون ويجب أن يكون الدواء الوريدي منافساً. يحدث الاعتماد ولكنه أقل وخامة من المورفين أو الهيريون. ذكرت التقارير حدوث وفيات عند المدمنين الذين أدخلوا لبرامج إعطاء الميثادون كبديل ونُسب ذلك إلى تأثيرات قلبية وعائية لفعل مثبت للغشاء على نحو غير شبيه بالمورفين. يشيع القىء بالميثادون (على الرغم من أنه أقل من المورفين) ولاسيما إذا كان المريض جوالاً ambulant، وتكون التهدة أقل.

يفيد الميثادون في السعال الوحيم.

ديامورفين (هيرون) DIAMORPHINE (heroin)

خُلِقَ هذا الدواء على نحو جزئى semisynthetic أولاً من المورفين في مستشفى سان ماري في لندن St. Mary's Hospital, London في عام 1874. ثم أدخل كعلاج للسعال ولمعالجة إدمان المورفين عام 1898، ولقد ثُبتَ فيما بعد بأنه يشفى من إدمان المورفين ثم أصبح هو نفسه عاملاً مسبباً للإدمان.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يتحول الديامورفين (ثنائى أسيتيل المورفين) خلال دقائق في الجسم إلى المورفين و6- أحادي أسيتيل المورفين، المستقلب لكلا الدوائين، تنجم تأثيرات الديامورفين على نحو رئيسي من أفعال المورفين و6- أحادي أسيتيل المورفين على مُسْتَقْبَلَات M وبدرجة أقل على الكابا K. يعطى الديامورفين حقناً ويمتلك عمراً نصفياً يعادل 3 دقائق. وعندما يعطى فموياً يخضع إلى الاستقلاب ما قبل المجموعى بالمرور الأولي ويصل

الأمريكية، التي منعت صناعة الديامورفين عام 1924، التي تعرضت بارتفاع مشكلة الإدمان، ولم تشجع بعد، عقب الخبرة بهذا الأسلوب في منع الكحول (1919 - 1933). لقد اتجهت الجهود العالمية عام 1953 لتحصيل حظر الديامورفين في الطب (لذا فإن أي ديامورفين، حيثما وُجد يُعدّ مخالفاً للقانون) وقد وافقت العديد من البلدان. ولم توافق المملكة المتحدة بسبب الإمدادات الشرعية legitimate supplies الطبية ولم تكن قد أدخلت بعد في القنوات غير المشروعة illicit. (حيث بقيت متوافرة للاستعمال الطبي ولكنها لم تصدر). سوف يكون الحظر الآن عديم الجدوى pointless إذ إنّ الديامورفين المخالف للقانون متوافر بسهولة حول العالم.

البنزازوسين PENTAZOCINE

يقدم البنزازوسين غمطاً من التسكين يختلف عن المورفين. وربما ينجم تأثيره المُسكّن عن مو μ (النسي يعطى المورفين التسكين من خلالها). ولذا يستطيع البنزازوسين أن يسبب متلازمة الامتناع عند المدمنين (تأثيرٌ مناهض)، ويستطيع أيضاً تحريض الاعتماد السيكولوجي والفيزيائي (تأثيرٌ ناهض)، وقد يكون ذلك وخيماً. لم يرهن على وجود محلول لفصل خصائص التسكين عن الخصائص المنتجة للاعتماد، كما كان الأمل في البدء. تتقارب نجاعته التسكينية من المورفين، ولكن فعاليته (وزناً لوزن) هي حوالي ثلث المورفين. مقارنة مع المورفين، ينتج البنزازوسين تفرجاً أقصر مدة للألم، وأقل اعتماداً (الذي يحدث بالتأكيّد)، وينتج كذلك تأثيرات مُحَاكِية للذهان، وهو أقلّ تخميّداً للتنفس (يمكن أن يعاكس النالوكسون الخمود التنفسي بفرط الجرعة).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُستقلب البنزازوسين في الكبد بصفة أساسية ويفرغ أقل من 10% منه دون تبدل في البول (عمره النصفى 5 ساعات).

الاستعمالات Uses. يعطى البنزازوسين لتفريج الألم المعتدل إلى الوخيم، ويعطى أيضاً في الألم المزمن لأن مسؤوليته المحرّضة للإدمان أقل من المورفين. يحدد تأثيره المزعج من

فقط المورفين (عمره النصفى 3 ساعات) ومستقبلاته إلى الدوران المجموعي. لذا يعد الديامورفين طليعة دوائية prodrug بالأساس. قد تنجم الفعالية الأكبر للديامورفين (1 ميلي غرام من الديامورفين تساوي 1.5 ميلي غرام من المورفين) عن مستقبلات 6- أحادي أسيتيل المورفين وإلى الاستعمال الشائع للمورفين كسلفات sulphate وللديامورفين كديهيدروكلوريد.

الاستعمال Use. يستعمل الديامورفين طيباً من أجل الألم الحاد مثل احتشاء عضل القلب والألم المزمن مثل الرعاية الملطفة. يقدم الديامورفين تفرجاً أسرع للألم أكثر من المورفين لأنه أكثر ذوباناً في الشحم ويصل إلى الدماغ بسهولة أكبر. ومدة فعله مثل المورفين نفسه، وقد يسبب الغثيان ونقص ضغط الدم بدرجة أقل من المورفين. الديامورفين أكثر ذوباناً من المورفين بدرجة مفيدة³³. إن كل ذلك ومع فعاليته الأكبر (ذو نجاعة أكبر مع علاقته مع الوزن ولذلك يتطلب حجماً أصغر) جعلت الديامورفين ملائماً لإتيائه delivery تسريعاً تحت الجلد من خلال مسواق ذي محقنة syringe driver عندما يتطلب الضبط المستمر للألم في الرعاية الملطفة، ولا يمكن تحصيل ذلك بإعطاء المورفين فموياً enteral (فموي، شدقي buccal، تحاميل) (راجع التحكم بالتسكين عند المريض). يستعمل الديامورفين أيضاً لمعالجة السعال الوخيم (لعوق الديامورفين).

المعايرة Abuse. نعرف الآن أن الديامورفين (هيروين) هو الأكثر فاعلية potent من بين جميع الأفيونيات المُحدّثة للاعتماد. يعدّ أكثر فعالية من المورفين بالنسبة للأوزان weight-for-weight وهذا مهم في التهريب غير المشروع illicit traffic للديامورفين لأنه يأخذ حيزاً أقل، تعدّ الآن كل البلاد التي تصنع الديامورفين حتى لو كان للاستعمال الطبي مخالفة للقانون illegal.

إن البلد الأول الذي منع الديامورفين كعلاج بسبب الإدمان الدوائي الواسع الانتشار هو الولايات المتحدة

³³ الدوائية في الماء: سلفات المورفين 1 في 2؛ هيدروكلوريد الديامورفين 1 في 1.6.

فائدته.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تتضمن التأثيرات الضائرة لهذا الناهض الجزئي partial agonist: الغثيان، والقيء، والدوخة، والتعرق، وفرط ضغط الدم، والحرقان، وتسرع القلب، واضطراب الجهاز العصبي المركزي (شُمق، انزعاج، مُحَاكاة للذهان). يؤثر البنزازوسين على الجهاز القلبي الوعائي، فيرفع ضغط الدم الانقباضي والضغط الشرياني الرئوي ولا يستعمل في احتشاء عضل القلب.

فينازوسين Phenazocine هو ناهض ذو نجاعة عالية ولا سيما في المغص المراري لأنه يمتلك قدرة أضعف من الأفيونيات الأخرى في إحداث تشنج مصرة أودي. قد يعطى تحت اللسان إذا كان المريض مصاباً بالقيء.

بوبرينورفين Buprenorphine هو ناهض جزئي ذو نجاعة عالية لمستقبل μ ومناهض لمستقبل κ . قد تشرح ألفتة العالية للمستقبل (تماسك الارتباط tenacity of binding) سبب معاكسة الخمود التنفسي جزئياً فقط بالنالوكسون، وقد يحتاج إلى منبه التنفس (دوكسابرام Doxapram) في الجرعة المفرطة، أو للتهوية الميكانيكية. يمتلك مسؤولية أقل في تخريض الإدمان والخمود التنفسي من الناهضات النقية، وتأثيره قليل على الجهاز القلبي الوعائي وربما لا يجرّض على تشنج مصرة أودي. وعمره النصفى 5 ساعات، يعطى البوبرينورفين بالطريق الشدقي buccal (تحت اللسان) (200 - 400 ميكروغرام) أو عضلياً أو حقناً ويريداً بطيئاً (300 - 600 ميكروغرام). وهو مفيد كمسكن بسبب طول فعله (حوالي 6 ساعات) وقوة فعله، تعدّ مسؤوليته عن الاعتماد قليلة، ويجب اجتناب إعطائه حقناً عند الأطفال وعند المصابين باضطراب نرزي.

ديكستروبروبوكسيفين Dextropropoxyhene يتشابه بنوياً مع الميثادون ويختلف عنه بأنه أقل تسكيناً، وأضعف كمضاد للسعال وأقل إحداثاً للاعتماد. تقارب فائدته المُسَكِّنة الكوديين. يمتص البروبوكسيفين بسرعة من السبيل المعدي المعوي ويعادل عمره النصفى البلازمي 5 ساعات. قد تحدث

جرعته المفرطة سرعة في امتصاصه فيحدث توقف تنفس خلال ساعة ونقص ضغط الدم (قد يكون ناجماً عن فعل مثبت للغشاء أو فعلاً شبيه بالكينيدين مسبباً اضطراب في نظم القلب)، لذا يموت العديد من الأشخاص قبل الوصول إلى المستشفى. يعزز توليفه مع الكحول (شائع في التسميم الذاتي) الخمود التنفسي. كثيراً ما يشترك البروبوكسيفين مع الباراسيتامول (distalgesic, co-proxamol). يتأثر البروبوكسيفين مع الوارفارين ويعزز فعله المضاد للتخثر.

ديهيدروكوديين Dihydrocodeine (DF118) هو دواء أفيوني المفعول منخفض النجاعة مع نجاعة شبيهة بالكوديين. يستعمل لتفريغ الألم الحاد المعتدل والألم المزمن إما وحده أو كقرص مُركَّب (co-dydramol): الديهيدروكوديين 10 ملي غرام مع الباراسيتامول 500 ملي غرام). يسبب الديهيدروكوديين إطلاق الهيستامين ويجب عدم استعماله عند المرضى المصابين بفرط التفاعلية في المسالك الهوائية.

ميبتازينول Meptazinol هو ناهض جزئي ذو نجاعة عالية، ويمتلك أيضاً نشاطاً كولينيّاً مركزياً يضاف إلى تأثيره المُسَكِّن. يستعمل لتفريغ الألم الحاد أو المزمن المعتدل، كما في التوليد وما بعد الجراحة. لا يسبب الميبتازينول شُمقاً euphoria، ويبدو أن تأثيرات السحب لا تحدث عندما لا يستمر إعطاؤه. يبدو أنه لا يُجرّض متلازمة السحب عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون.

ترامادول Tramadol هو أفيوني ذو أفعال إضافية، ويبدو أن أساسه في التأثيرات المُسَكِّنة مشتق من توليفه (نسبياً ضعيف) مع فعل ناهض لمستقبلات μ ، وتثبيط القبط العصبونى للنورأدرينالين، وتعزيز إطلاق السيروتونين. يمتص بسرعة من السبيل المعدي المعوي، يخضع حوالي 20% من الجرعة الفموية إلى الاستقلاب بالمرور الأولي first-pass metabolism ويفرغ حوالي أقل من 30% من الجرعة دون تبدل في البول (عمره النصفى 6 ساعات). تقارب فعالية البييتيدين في تسكين الألم التالي للجراحة، وفعالية المورفين في الألم المعتدل المزمن. إن الترامادول أقل إحداثاً للإمساك، وللخمود التنفسي

Loperamid effect on the gut تتضمن لوبراميد
وديفينوكسيلات (الفصل 26).

المناهضات الأفيونية Opioid Antagonists

النالكسون NALOXONE (ناركان) (Narcan)

هو مناهض تنافسي نقي لجميع المستقبلات الأفيونية، ولايسا مستقبلات μ و κ ، لا يمتلك نشاطاً ناهضاً، يناهض النالكسون كلاً من الأفيونيات الناهضة والمناهضة (على الرغم من أنه قد لا يكفي لمعاكسة تأثيرات فرط جرعة البوبرينورفين، إذ يكون ارتباط الدواء الأخير قوياً جداً مع المستقبلات). يُحرض على متلازمة الامتناع الحادة عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون.

يُخضع النالكسون للإطراح القوي ما قبل المجموعي عند ما يُبلع، لذا لا يستعمل بهذا الطريق، يظهر حوالي 70% من هذه الجرعة في البول على شكل مستقبلات (عمره النصفى 75 دقيقة).

يعطى وريدياً ويسبب معاكسة الحمود التنفسي المحدث بالأفيون خلال 1 - 2 دقيقة، يعكس التسكين وحمود الوعي بدرجة أبطأ. يعد التحسن الواسم الفوري في التنفس ذو قيمة تشخيصية لفرط جرعة الأفيون، ولكن قد تحدث استجابة عسيرة أو عدم استجابة بسبب عدم كفاية إعطائه أو تحدث بالبوبرينورفين (راجع ما سبق) أو تنتج عن نقص تاكسج دماغي أو انخفاض حرارة وخيم.

يفعل النالكسون لحوالي الساعة بعد الحقن الوريدي لحوالي 100 - 200 ميكروغرام، على الرغم من أن تأثيره الذروي على الحمود التنفسي يكون مختصراً لعشرة دقائق. يفعل كمسكن أفيوني لمدة أطول من ذلك عموماً، يجب إعطاء بلعات وريدية أخرى من 100 ميكروغرام بفترات كل 2 دقيقة حتى تحدث تبدلات في التنفس، أو الحديقة أو الوعي التي تشير إلى الاستجابة، قد تعطى الجرعات اللاحقة حقناً عضلياً. قد يتطلب إعطاؤه تسرياً وريدياً مستمراً في البداية من 2.5 ميكروغرام/كيلو غرام/ساعة لأيام مع

ولإلدامان. ذكرت التقارير حدوث التخليب، والاختلاجات والهلاوس والتأق anaphylaxis مع استعماله.

الديبيبانون Dipipanone هو أقل تهدئة وأقصر فعلاً من المورفين، يلائم في النوب الحادة من الألم مثل الألم الإخترافي breakthrough في العلة الانتهاية (diconal) وهو ييبانون مع سيكليزين cyclizine المضاد للقيء).

ديكستروميثورفان Dextromethorphan هو المصاوغ اليمين dextroisomer للفيوميتورفان الأفيوني المستعمل كمضاد للسعال، مثل اكتيفيد Actifed، يستعمل الدواء الأخير للمعاقرة من قبل المدمنين.

الأفيونيات خلال الجراحة وبعدها

Opioids during and after surgery

ربما يفيد إعطاء جرعات صغيرة من الأفيونيات مع التحريض على إنقاص متطلبات جرعة الأدوية المستعملة خلال التخدير. من الأدوية المستعملة:

الفينتانيل Fentanyl (عمره النصفى 3 ساعات) ذو نجاعة أكبر من المورفين، يدوم التسكين حوالي 30 - 60 دقيقة (جرعة وحيدة) ويستعمل وريدياً. يعطى الفينتانيل أيضاً من أجل الألم الزمن وألم السرطان المعند على شكل لطخات لاصقة ذاتية self-adhesive patches حيث تطلق الدواء بما يقارب 25 ميكروغرام كل ساعة لمدة 72 ساعة. يعد الفينتانيل فعولاً جداً حيث قد تحتوي اللطخات التي تم التخلص منها discarded على كمية دوائية كافية لتكون خطيرة.

الألفاناتيل Alfentanil (عمره النصفى 1.5 ساعة) يعطى وريدياً. يقدم تسكيناً أعظماً خلال 90 ثانية ويدوم حوالي 5-10 دقيقة من جرعة وحيدة، يستعمل في العمليات القصيرة (المؤلة). ريفيفنتانيل Remifentanyl يستقلب بسرعة، ليس في الكبد بل في الدم وبالإستراز النسيجية. جعلته مدة فعله القصيرة ملائماً بدرجة جيدة للتسريب الوريدي المستمر دون أن يسبب تراكمًا.

الأفيونيات (اللامسكنة) من أجل التأثير المضاد لحركية

الأمعاء Opioids (nonanalgesic) for an antimotility

الالتهاب غير الستيرويدي NSAIDs في الدرجة الأخف من الألم (راجع الفصل 15).

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Ashburn M A, Staats P S 1999 Management of chronic pain. *Lancet* 353: 1865–1869
- Besson J M 1999 The neurobiology of pain, *Lancet* 353: 1610–1615
- Billings J A 2000 Palliative care. *British Medical Journal* 321: 555–558
- Carr D B, Goudas L C 1999 Acute pain. *Lancet* 353: 2051–2058
- Cervero F, Laird J M A 1999 Visceral pain. *Lancet* 353: 2145–2148
- Chapman C R, Gavrin J 1999 Suffering: the contribution of persistent pain. *Lancet* 353: 2233–2237
- Goadsby P J, Lipton R B, Ferrari M D 2002 Migraine – current understanding and treatment. *New England Journal of Medicine* 346: 257–270
- McQuay H 1999 Opioids in pain management. *Lancet* 353: 2229–2232
- McQuay H, Moore A, Justins D 1997 Treating acute pain in hospital. *British Medical Journal* 314: 1531–1535
- Nurmikko T J, Nash T P, Wiles J R 1998 Control of pain. *British Medical Journal* 317: 1438–1441
- Portenoy R K, Lesage P 1999 Management of cancer pain. *Lancet* 353: 1695–1700
- Sneader W 1998 The discovery of heroin. *Lancet* 352: 1697–1699
- Woolf C J, Mannion R J 1999 Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353: 1959–1964

الأفيونيات التي تمتلك عمراً نصفياً طويلاً (ميثادون). يستعمل النالوكسون أيضاً لمعاكسة التأثيرات الأفيونية الزائدة بعد التسكين الجراحي أو بعد الولادة.

نالتريكسون Naltrexone (عمره النصفى حوالي 4 ساعات؛ مُستقلبه الفعال 13 ساعة) شبيه بالنالوكسون ولكنه أطول فعلاً مع فترة تأثير 1 – 3 أيام بحسب الجرعة. يمكن أن يستعمل فموياً للمساعدة في تأهيل المعاقين السابقين للأفيون ex-opioid abusers الذين تم امتناعهم تماماً (ما عدا ذلك فسوف يُعرض متلازمة امتناع حادة). يفشل المريض الذي يأخذ الأفيون بعد ذلك في الحصول على الشبق، على الرغم من أن النالتريكسون لا ينقص الاشتها craving كما يفعل الميثادون الناهض. يتطلب هذا الاستعمال انتقاء النالتريكسون بعناية والإشراف على الأشخاص.

الألم عند مُدمني الأفيون

Pain in opioid addicts

إن النيفوبام nefopam هو المُسكن اللاأفيوني المفيد في الألم عند مُدمني الأفيون (Acupan)، وهو ليس أفيوناً وليس مضاد التهاب لستيرويدي. طرُز فعله غير مفهوم تماماً ولكن قد يكتنف آليات أدرينية و سروتونية المفعول. وهو فعال ضد الألم المعتدل. حيث يفتقر إلى مساوئ الأفيونيات (الإمساك، الخمود التنفسي) ويملك نجاعة أكبر من مُضادات الالتهاب اللاستيرويدي NSAIDs، يقدم كبديل. قد تستعمل مضادات

التخدير والإحصار العَصَبِي العَضَلِي

Anaesthesia and neuromuscular block

أو الحشيش cannabis. استطاع الجراحون إدخال التخدير العام ولأول مرة مع المشاورة الحريضة. ولقد بدأ حل مشكلة تحريض فقد الوعي السريع والمأمون والقابل للعكس لأي مدة زمنية مرغوبة عند الإنسان في عام 1840 فقط وذلك عندما أدخلت مواد معروفة بمدتها الطويلة بسرعة متلاحقة مثل أكسيد النيتروز nitrous oxide والكلوروفورم.

لقد كانت التفاصيل المحيطة بالاستعمال الأولي للتخدير الجراحي دفيئة النزاع المر على الأولوية المتبعة لمحاولة أخذ براءة اختراع الأثير patent for ether كانت الأحداث الرئيسية المحيطة بذلك الزمن كما يلي:

- أعطى كلارك روشيستر، في نيويورك عام 1842 الأثير من أجل الخلع السني، ولكن هذه الحادثة لم تعرف كثيراً في ذلك الزمن.
- أدخل هوريس ويلز، طبيب أسنان في هارتفورد Hartford، في كونيتيكت Connecticut أو أكسيد النيتروز لإحداث التخدير خلال القلع الجراحي في عام 1844.
- أوضح ويليام مورتن في عام 1846 في أكتوبر/تشرين الثاني/ بنجاح الخصائص التخديرية للأثير.
- أنجز العالم روبرت ليستون في عام 1846 في 21 كانون الأول/ديسمبر/ العملية الجراحية الأولى في انكلترا تحت

عشبي يتضمن نباتات باذنجانية solanaceous (فلوانيات شبيهة بالهيوسين)، تطوعت والدته المسنة كمتطوع كان من المتوقع موتها قريباً. ولكن المخترع أعطاه لزوجته. حيث وافق ثلاثتهم، بأنه يستطيع أن يجد زوجة أخرى، ولكنه لا يستطيع أبداً أن يجد أما أخرى (Journal of the American Medical Association 1966 197: 10).

الملخص

عادة ما ينحصر إعطاء أدوية التخدير العام وأدوية الإحصار العَصَبِي والعَضَلِي بالاختصاصيين المدربين. مع ذلك يُكْتَفَى غير الاختصاصيين برعاية الفترة المحيطة بالجراحة وسيستفيدون من فهم الأسلوب الذي تعمل فيه هذه الأدوية. يستعمل الأطباء من مختلف الاختصاصات التخدير الموضعي وقد نوقشت فارماكولوجيا هذه الأدوية بالتفصيل.

- التخدير (التبنيج) العام.
- فارماكولوجيا المُخْذَرَات (المُبْنِجَات).
- المُخْذَرَات (المُبْنِجَات) الاستنشاقية.
- المُخْذَرَات (المُبْنِجَات) الوريدية.
- المرخيات العَضَلِيَّة: الأدوية المُحصِرة للوَصَل العَضَلِي العَصَبِي.
- المُخْذَرَات (المُبْنِجَات) الموضعية.
- التشنج والتخدير التوليدي.
- التخدير عند المرضى الذين تناولوا مسبقاً أدوية.
- التخدير عند المرضى والمسنين والأطفال؛ التهذنة في وحدات العناية المركزة.

التخدير (التبنيج) العام

General Anaesthesia

خضعت الجراحة حتى منتصف القرن التاسع عشر لسرعة هائلة لأقصى درجة. وقد فعل الجراحون أفضل ما يمكنهم للمرضى المروَّعِينَ باستعمال الكحول والأفيون، أو الهيوسين¹

¹ ثمنى مخترع ياباني حوالي عام 1800 أن يختبر نجاعة التبنيج لمزيج

ربما تقسم الفترة المحيطة بالجراحة إلى ثلاثة أطوار phases وسوف تحدد كل من هذه العوامل اختيار الأدوية المعطاة:

- قبل الجراحة يقيّم ما يلي:
- الحالة الجسدية والنفسية للمريض.
- أي علة داغلة intercurrent illness [أي المرض الذي يحدث أثناء الإصابة بمرض سابق].
- العلاقة مع أي معالجة دوائية موجودة.
- قد يؤثر كل ذلك على اختيار الأدوية.
- أثناء الجراحة قد يتطلب تقديم الأدوية لتحقيق ما يلي:

- فقدان الوعي.
- التسكين.
- الارتخاء العضلي عند الضرورة.
- التحكم بضغط الدم وسرعة القلب والتنفس.
- بعد الجراحة تؤدي الأدوية دوراً في:
- معاكسة الإحصار العصبي العضلي.
- تفريغ الألم والغثيان والقيء.
- المناظر الأخرى التالية للجراحة التي تتضمن الرعاية المركزة.

غالباً ما يأخذ المرضى مسبقاً أدوية تؤثر على الجهاز العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي وثمة احتمال كبير للتأثر مع أدوية التخدير.

تعدّ الطرق التي تعطي بها أدوية التخدير للتحكم بالتهوية والأكسجة بالغلة الأهمية، وهي خارج نطاق هذا الكتاب.

قبل الجراحة (التمهيد للتخدير)

Before Surgery (Premedication)

إن الغايات الرئيسية هي تحقيق ما يلي:

إزالة القلق والنسابة Anxiolysis and amnesia لابد أن

يتوجس المرضى الذين سيخضعون للعملية الجراحية، ولكن ينقص قلقهم بطمأنتهم وبالشرح الواضح لما هو متوقع. يفرز المرضى القلقين بشدة الكثير من الأدرينالين (إبييفرين) من لب

• أدخل جيمس سيمسون الأنثر عام 1847، وهو أستاذ في القبالة في جامعة أدنبرة الكلوروفورم لتفريغ ألم المخاض.

أما التطور الهام التالي للتخدير فقد حدث في القرن العشرين حيث ظهرت أدوية جديدة كأدوية التخدير العام الأولية والأدوية المساعدة (مُرخيات عضلية) والأجهزة الجديدة والخبرة السريرية في جعل التخدير المطول مأموناً مما حول الجراحين لزيادة مجاهمهم. ولم تعد مدة الجراحة وغطائها تُحددان من خلال قدرة المريض على تحمل الألم.

مراحل التخدير العام

STAGES OF GENERAL ANAESTHESIA

يقسم التخدير الجراحي كلاًسيكياً إلى أربعة مراحل هي:

التسكين analgesia، والمهذيان delirium، والتخدير العام (مقسم إلى أربع مستويات) والشلل اللبسي (البصلي) medullary paralysis (بالجرعة المفرطة). وضعت العملية التدريجية لهذه المراحل عندما أعطي الأنثر ether للمرضى غير المحضّرين للتخدير وكانت عملية بطيئة مزعجة. ولقد ترك الأنثر الآن، وإن سرعة التحريض بالعوامل الاستنشاقية العصرية أو أدوية التخدير الوريدية جعلت الوصف التفصيلي لهذه المراحل المنفصلة زائداً عن الحاجة.

يتطلب التخدير المتوازن الجراحي (التنويم مع التسكين والارتخاء العضلي) بدواء مفرد single drug يتطلب جرعات عالية حيث تحدث تأثيرات ضائرة مثل الإفاقة البطيئة المزعة وخمود الوظيفة القلبية الوعائية والتنفسية. تستعمل في الممارسة العصرية أدوية مختلفة لتحقيق كل غرض، وبذلك تضاعلت التأثيرات الضائرة.

² كان فريدريك تشرشل، كبير خدم شارع هيلري، ذا سافى بترت في مستشفى جامعة الكلية في لندن، بعد 28 ثانية من نزع ساقه، كانت هناك ضرورة لمهارة التعويض عن نقص المنجات، استدار روبرت ليستون للطلاب المراقبين وقال، هذه "خدعة أمريكية yankee dodge"، في تلك الليلة خدّره جراح في منزله بحضور سيدتين Merrington W R 1976 University College Hospital and its Medical School: A History Heinemann, London

والشراب، وفي الأثلوث الثالث من الحمل، وعند المصابين بقصور المصرة المعدية المريضة مثل الفتق الحجابي. قد تعطى جرعة مفردة من مُضاد الحموضة مثل سيترات الصوديوم sodium citrate قبل التخدير العام لاستبدال الحمض المعدى عند ذوي الاختطار العالي. وثمة بديل أو داعم لهذا الاستبدال، إذ ينقص مُحَصِّر مستقبلية H_2 مثل الرانيتيدين ranitidine أو مثبط مضخة البروتون مثل الأوميبرازول emeprazole حجم الإفراز المعدى بالإضافة إلى الحموضة. يعجل الميتوكلوبراميد metoclopramide على نحو مفيد من تفريغ المعدة ويزيد توتر المصرة المريضة السفلية ويفيد كمضاد للقيء.

أثناء الجراحة During surgery

الغاية هي التحريض على فقد الوعي والتسكين والارتخاء العضلي. يُتطلب الارتخاء العضلي الشامل (الشلل) في بعض الإجراءات الجراحية كما في الجراحة داخل البطن ولكن يمكن أن تنجز معظم الجراحات بدون الإخصار العصبي العضلي. يتضمن التخدير العام النموذجي ما يلي:

• التحريض Induction

1. الوريدي عادة: الأكسجة المسبقة التي تتبع بجرعة صغيرة من مركب أفيوني مثل فنتانيل fentanyl أو ألفيتانيل لتحقيق التسكين والتهذئة، ويتبع بالبروبوفول propofol والأشيع استعمال الثيوبنتال أو الإيتوميدات لإحداث التخدير ويصان patency المسلك الهوائي بالمسلك الهوائي القموي والقناع الوجهي، أو القناع الخنجري للمسلك الهوائي (LMA) أو الأنبوب الرغامي. يتطلب إقحام الأنبوب الرغامي إحداث الشلل بالمُحَصِّر العصبي العضلي ويكتنف وجود اختطار من الشفط الرئوي لمحتويات المعدة القلسية regurgitated أو من الدم.
2. التحريض الاستنشاقى قلما يجري بالسيوفلوران sevo-flurane. يستعمل عادة عند الأطفال، ولاسيما إذا كانت الإتاحة الوريدية intravenous access صعبة، وعند المختطرين بانسداد المسلك الهوائي العلوي.

• المداومة (الصيانة) maintenace

1. كثيراً ما يعطى أكسيد النيتروز nitrous oxide

الكَظَر وهذا يجعل بعض المرضى أكثر عرضة لاضطراب النظم القلبي، كانت تعطى المهدئات في السابق تمهيداً للتخدير على افتراض أن جميع المرضى يخضعون للجراحة. ولقد تغيرت هذه الممارسة كثيراً بسبب ازدياد نسبة العمليات التي تنجز كحالات يومية والتميز بأن التهذئة الممهدة للتخدير يُحتفظ بها للقلقين على وجه الخصوص أو المرضى الذين سيخضعون لجراحة كبرى.

تعطى البنزوبازيمينات مثل تيمازيبام temazepam (30 - 10 ميلي غرام للبالغين) لإزالة القلق والنسابة في الفترة قبل الجراحة مباشرة.

التسكين Analgesia يستطب التسكين للمريض المتألم في الفترة السابقة للجراحة أو تعطى بأسلوب تداخلي pre-emptively للوقاية من الألم التالي للجراحة. يعالج الألم السابق للجراحة بالأفيونيات حقناً مثل المورفين. كثيراً ما تعطى مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية والباراسيتامول فموياً قبل الجراحة للوقاية من الألم التالي للجراحة بعد الجراحة الصغرى. يُضاف إلى هذه الأدوية في الجراحة الصغرى أو الكبرى دواء أفيوني المفعول قبيل نهاية الجراحة.

تجفيف المفرزات القصية واللعابية Drying of bronchial and salivary secretions قلماً نلجأ إلى تجفيف المفرزات القصية واللعابية باستعمال الأدوية المضادة للمُسكارين لتثبيط الجهاز العصبي اللاودي في هذه الأيام. وثمة استثناءات تشمل المرضى الذين يتوقع أن يتطلبوا تنسياً بصرياً أليافياً fibreoptic يقطاً، أو الذين يخضعون للتنظير القصبي. يعد الغليكوبيريونيوم glycopyrronium مُضاد المُسكارين المختار ويعدُّ الأتروين والهوسين دوائين بديلين لهذه الناية.

التوقيت Timing يعطى دواء التمهيد للتخدير قبل الجراحة بحوالي ساعة واحدة.

المحتويات المعدية Gastric contents. قد يسبب الشفط الرئوي لمحتويات المعدة التهاباً رئوياً وخيماً. ويتعرض المرضى لاختطار الشفط aspiration عندما تكون معدتهم مليئة كما في انسداد الأمعاء، وعند الاستهلاك الحديث للطعام

Postoperative الغثيان والقيء التاليان للجراحة
 nausea and vomiting (PONV) هما شائعان بعد فتح البطن laparotomy وفي الجراحة الكبرى المتعلقة بطب النساء مثل استئصال الرحم بطريق البطن. ينقص البروبوفول propofol كثيراً جداً حدوث الغثيان والقيء التالي للجراحة (PONV)، وقد يساعد السيكليزين cyclizine والميتوكلوراميد metoclopramide والأوندانسيترون ondansetron.

بعض الطرق الخاصة

SOME SPECIAL TECHNIQUES

التخدير التفارقي Dissociative anaesthesia هو حالة تسكين عميقة مع فقد الذاكرة التقدمي anterograde amnesia مع تنويم أدنى وتبقى العينان خلالهما مفتوحتين (راجع الكيتامين). يفيد ذلك على نحو خاص عندما تكون المعدات العصرية ناقصة أو عندما يكون الوصول للمريض محدوداً كما في الحوادث الكبرى أو ساحات المعركة.

التهدئة والنسابة Sedation and amnesia توفر دون تسكين بحقن الميذازولام midazolam وريدياً i.v. أو بدرجة أقل شيوفاً هذه الأيام بالديازيبام diazepam، يمكن استعمال هذه الأدوية منفردة من أجل الإجراءات المسببة للانزعاج الخفيف مثل التنظير الداخلي endoscopy وفي التخدير الموضعي عندما يتوقع الكثير من الألم، كما في نزع أسنان العقل المنحشرة impacted wisdom teeth. تسبب البنزوديازيبينات فقد الذاكرة التقدمي لكن لا تسبب فقد الذاكرة الرجوعي retrograde amnesia، يبقى المريض المهذأ بالتعريف sedated مستجيباً ومتعاوناً. (لوصف العام للبنزوديازيبينات والمناهض التنافسي فلومازينيل flumazenil راجع الفصل 19).

يمكن أن تسبب البنزوديازيبينات حموداً تنفسياً وانقطاع النفس ولاسيما عند المسنين وعند المصابين بقصور تنفسي. يعد توليف المركب الأفيوني مع البنزوديازيبين خطيراً على نحو خاص. إذ تخمد البنزوديازيبينات المنعكسات الحنجرية وتضع المريض باحتمار استنشاق المفرزات الفموية أو الحطام السني.

والأكسيجين، أو الأكسيجين والهواء، مع عامل طيار مثل الإيزوفلوروان isoflurane أو السيفوفلوران. ويعطى عند الحاجة جرعات إضافية من مُحصر عصبي عضلي أو مركب أفيوني المفعول.

2. قد يستعمل البروبوفول propofol تسريعاً وريدياً متواصلًا لصيانة التخدير. لقد أصبحت هذه الطريقة من التخدير الوريدي الشامل total intravenous anaesthesia أكثر شعبية لأن الإفاقة قد تكون أفضل مما هي بعد التخدير الاستنشاق.

إن الإحصار العصبي المحيطي مع التخدير الموضعي أو إحصار المحور العصبي مثل النخاع أو فوق الجافية يقدم تسكيناً ملائماً أثناء العملية وارتخاء عضلياً. تقدم طرق التخدير الموضعية هذه تسكيناً ممتازاً تالياً للجراحة.

بعد الجراحة After surgery

يجب أن يضمن تقني التخدير (الخدّار) anaesthetist زوال تأثيرات العوامل المُحصرة العصبية العضلية والحمود التنفسي المحرض بالمركب الأفيوني أو المعاكسة بدرجة كافية بالمُناهض antagonist، يجب أن لا يترك المريض منفرداً حتى استرداد الوعي، مع استرداد المنعكسات الدفاعية، والدوران المستقر.

تفريج الألم Relief of pain يمكن بعد الجراحة بطرق عديدة. يقدم التسريب فوق الجافية epidural لمزيج من مخدر موضعي مع مركب أفيوني تفريجاً ممتازاً للألم بعد الجراحة الكبرى كما في فتح البطن. يفرج الألم المعتدل أو الوخيم بالإعطاء المتقطع للمورفين حقناً من قبل الممرضة أو من قبل جهاز مراقبة المريض patient-controlled system، ولكن ثمة اختطار من الغثيان والقيء والتهدئة والحمود التنفسي. ستقدم بالإضافة المنتظمة للباراسيتامول أو لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية تفريجاً للألم وتنفص من متطلبات المورفين. يمنع استعمال مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs عند وجود تاريخ لتقرح معدي معوي أو جريان دموي كلوي منقوص.

تقييم العوامل المُبتَجة

ASSESSMENT OF ANAESTHETIC AGENTS

تقارن نجاعة العوامل الاستنشاقية بقياس التركيز الأدنى (MAC) للأوكسيجين المطلوب للوقاية من الحركة التي قد تحدث استجابة للشق الجلدي الجراحي المعياري عند 50% من الأشخاص. ينقص التركيز السنخي الأدنى للعامل الطيار عندما يعطى مشتركاً مع أكسيد النيتروز.

المُخدّرات (المُبتَجات) الإستنشاقية

Inhalation anaesthetics

المُبتَجات المفضلة PREFERRED ANAESTHETICS

إن العوامل الإنشاقية المفضلة هي التي تمتلك الحد الأدنى من الفعل المهيّج بدرجة أدنى وغير القابلة للاشتعال وتتضمن أكسيد النيتروز والهيدروكربونات المفلورة مثل ايزوفلوران isoflurane.

الحرائك الدوائية (السوائل الطيارة والغازات)

PHARMACOKINETICS (VOLATILE LIQUIDS, GASES)

يرتبط مستوى التخدير مع توتر (الضغط الجزئي) للدواء المُبتَج في نسيج الدماغ ويعتمد هذا على سلسلة تطورات المدرج التوتر من إثناء ضغط جزئي مرتفع إلى الأسناخ ويتناقص عبر الدم إلى الدماغ والأنسجة الأخرى. يعتمد هذا المدرج على المعاملات الذوبانية دم/غاز ونسج/غاز، بالإضافة إلى التهوية السنخية وجريان الدم للعضو.

يقدم المُبتَج الشديد الذوبان في الدم، أي، المُبتَج ذي معامل التقاسم partition coefficient دم/غاز العالي، تحريضاً بطيئاً مع إحكام عمق التخدير. لأن الدم يفعل كمخزن store للدواء بحيث لا يتمكن الدواء من دخول الدماغ بسهولة حتى يمتلئ المخزن الدموي. يمكن الحصول على التحريض السريع بزيادة تركيز الدواء المستنشق منذ البداية وإحداث فرط تهوية للمريض.

تقدم الأدوية التي تمتلك ذوبانية منخفضة في الدم (أي معامل تقاسم دم/غاز منخفض) (أكسيد النيتروز، سيفوفلوران)

إنتونوكس Entonox هو مزيج مؤلف من أكسيد النيتروز والأوكسيجين 50:50، يتنفس من قبل المريض باستعمال الصمام المطلوب. يفيد بصفة خاصة في البيئة ما قبل المستشفى وللإجراءات الوجيزة مثل تخدير الأطراف.

فارماكولوجيا المُخدّرات (المُبتَجات)

Pharmacology of anaesthetics

تعطى جميع المُبتَجات الناجحة وريدياً أو استنشاقاً لأن هذه الطرق تسمح بتحكم أقرب بتركيزها الدموية ومن ثم بتأثيرها على الدماغ.

طرز الفعل MODE OF ACTION

تفعل المخدّرات (المبتجات) على الدماغ وبدرجة رئيسية على الجملة التنشيطية الشبكية للدماغ المتوسط. إن العديد من المُبتَجات ذوّاب بالشحم lipid soluble وثمة علاقة جيدة بين هذا الذوبان والفعالية التخديرية (فرضية أوفرتون ماير Overton-Meyer) حيث يميل العامل الأكثر ذوباناً بالشحم ليكون أكثر فعالية تخديرية. ولكن غير واضحة هذه العلاقة، لأن بعض عوامل التخدير غير ذوّابة بالشحم بينما تكون العديد من المواد الذوّابة بالشحم غير مُخدّرة. كان الاعتقاد الشائع حديثاً بأن المقر الرئيسي لفعل المخدّرات العامة هو الغشاء العصبوني الشحمي المزدوج الطبقة bilayer. أما المنظر الحالي فهو أن نشاطها التخديري ناجم عن التأثير مع مستقبلات بروتينية. ثمة العديد من طرز الفعل الممكنة، ولكن الآلية المركزية لفعل المُبتَجات الطيارة volatile anaesthetics يعتقد بأنها تثبيط لحمض الغاما أمينوبوتيريك (GABA_A) ومستقبلات الغليسين. تفتح الناهضات في هذه المستقبلات قناة الكلوريد الأيونية ولذا تتدفق أيونات الكلوريد إلى داخل العصبون مما ينتج عنه فرط استقطاب hyperpolarisation. يمنع ذلك انتشار propagation الدفعات العصبية وتجعل المريض فاقداً للوعي. تزيد بعض المُبتَجات العامة من زمن فتح قنوات الكلوريد بينما تزيد المُبتَجات الأخرى من تواتر فتح قناة الكلور.

مع ذلك إثارة عابرة، وكما في كل العوامل. نادراً ما يزيد زمن الإفاقة عن 4 دقائق وحتس بعد الإعطاء المطلوب.

المساوئ Disadvantages. يعد أكسيد النيتروز غازي الثمن وصعب النقل. يجب أن يستعمل بالمشاركة مع مَبْنِجات أقوى لينتج تخديراً جراحياً كاملاً.

الاستعمالات Uses. يستعمل أكسيد النيتروز لصيانة التخدير الجراحي بتوليفه مع العوامل المَبْنِجة الأخرى مثل الإيزوفلوروان أو البروبوفول والمرخيات العضلية إذا تطلب ذلك. يقدم الانتونوكس entonox تسكيناً في الممارسة التوليدية، وفي التدبير العلاجي الاسعافي للإصابات وأثناء المعالجة التالية للجراحة.

الجرعة والإعطاء Dosage and administration. يجب أن يُمزج أكسيد النيتروز دائماً لمُدَاوَمَة التخدير مع 30% من الأكسجين، ويمزج 50% من أكسيد النيتروز مع 50% من الأكسجين للتسكين الذي يكون كافياً عادة.

موانع الاستعمال Contraindications. يتمدد هذا الغاز في أي حيز مغلق قابل للتمدد، والذي يمتلئ بالهواء خلال إعطاء أكسيد النيتروز الذي يتحرك إليه من الدم. لذا يمنع استعماله عند المصابين بتجمعات واضحة من الهواء في الجنبه pleural، وفي الأحياز التأمورية pericardial والصفافية، وفي انسداد الأمعاء والانصمام الشرياني الهوائي، وفي مرض تخفيف الضغط، وداء المسلك الهوائي المسد المزمن الوخيم، وفي النفاخ emphysema. يسبب أكسيد النيتروز تبدلات في الضغط في الأحياز المغلقة وغير المطاوعة مثل الأذن الوسطى والجيوب الأنفية والعين.

الاحتياطات Precautions. يعد استمرار إعطاء الأكسجين ضرورياً أثناء الإفاقة ولاسيما عند المرضى المسنين (راجع التأكسج الانتشاري).

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يزداد وقوع الغثيان والقيء مع مدة التخدير. يتداخل أكسيد النيتروز مع تخليق الميثيونين methionine، والديوكسي تيميدين deoxythymidine والدنا DNA. يمكن أن يسبب التعرض للأكسيد

تخريضاً سريعاً للتخدير لأن مخزن الدم يكون صغيراً ويتوافر الدواء ليمر إلى الدماغ فوراً.

يأخذ الدم العامل المَبْنِج (الدواء) على نحو انتقائي وسريع أثناء تخريض التخدير وينتج عن ذلك فقدان الحجم من الأسناخ ومن ثم جريان العامل إلى الرئتين الذي يكون مستقلاً عن النشاط التنفسي، عندما يقطع المَبْنِج يحدث العكس ويتحرك من الدم إلى الأسناخ. يُعتقد في حالة أكسيد النيتروز nitrous oxide بأن 10% من حجم الزفير قد يخفّض تركيز الأكسجين السنخي بدرجة هامة، ولذا يحدث نقص تأكسج خفيف ويدوم لأكثر من 10 دقائق، وعلى الرغم من أنه غير مؤذ فقد يعدّ عاملاً في توقف القلب عند المصابين بنقص الاحتياط الرئوي والقلبي ولاسيما عندما يعطى الغاز بتركيز عال ومطول، ولاسيما عندما يكون التدفق غزيراً ولذا يجب إعطاء الأكسجين لمثل هؤلاء المرضى خلال الدقائق الأخيرة من التخدير ومبكراً في الفترة التالية للتخدير. تحدث ظاهرة نقص التأكسج الانتشاري diffusion hypoxia بجميع المَبْنِجات الغازية، ولكن بصفة بارزة بالغازات اللادوائية نسبياً في الدم، حيث تنتشر للخارج بسرعة عندما يتوقف إنشاق الدواء، مثلاً في التخريض الأسرع والإطراح الأسرع. يعد أكسيد النيتروز قادراً في هذا المجال لأنه يستعمل بتركيز تصل حتى 70%. ستنشر العوامل العالية الذوبان في الدم للخارج ببطء شديد أي تكون الإفاقة والتخريض أبطأ ولذا يعد التأكسج الانتشاري غير هام.

أكسيد النيتروز NITROUS OXIDE

هو غاز حلو قليلاً (1844) غير قابل للاشتعال والانفجار. ينتج تخديراً خفيفاً دون خمود واضح للتنفس، والمركز المحرك للأروعية ويحقق بذلك صيانة التوتر الطبيعي للأكسجين.

الميزات Advantages. ينقص أكسيد النيتروز من الحاجة إلى العوامل الداخلية المَبْنِجة الأكثر فعالية والأكثر سمية. ويمتلك فعلاً مسكناً قوياً، قد يؤدي استنشاق 50% من أكسيد النيتروز في الأكسجين entonox إلى تأثيرات شبيهة للجرعات المعيارية للمورفين. يكون التخريض سريعاً وساراً وقد يحدث

للقصات مما يجعل التحريض الإنشافي مزعجاً. يستقلب الإيزوفلوروان بدرجة أدنى (0.2%) ولا تتعلق منتجات تعطله مع السمية التخديرية.

التأثيرات التنفسية Respiratory effects. يسبب الإيزوفلوروان حموداً تنفسياً: تزداد سرعة التنفس، وينقص الحجم المدي tidal volume، وكذلك ينقص الحجم بالدقيقة minute volume. تنقص استجابة التهوية إلى ثنائي أكسيد الكربون. ومع أنه يهيج المسالك الهوائية العلوية فهو موسّع للقصبات.

التأثيرات القلبية Cardiovascular effects. تسبب التراكيز التخديرية للإيزوفلوروان 1 - 1.5 من التركيز السنخي الأدنى MAC اختلالاً خفيفاً فقط في قلووية عضلة القلب وحجم النفضة، عادة ما يصان نتاج القلب بوساطة منعكس يزيد من سرعة القلب. يسبب الإيزوفلوروان توسعاً للأوعية المحيطية وتناقصاً في ضغط الدم. وهو لا يصيب التوصيل الأذيني البطيني ولا يحسس القلب تجاه الكاتيكولامينات. لا تزيد التراكيز المنخفضة من الإيزوفلوروان (أقل 1 MAC) جريان الدم الدماغي ومن الضغط داخل القحف، ويصان التنظيم الذاتي الدماغي cerebral autoregulation. يعدّ الإيزوفلوروان موسعاً فعالاً للأوعية وقد يسبب عود توزع الدم بعيداً عن الباحة الناقصة الإرواء إلى الباحة الطبيعية الإرواء عند المصابين بتضيق الشريان التاجي. قد تسبب ظاهرة سرقة التاجي 'coronary steal' نقص تروية عضلية قلبية ناحية.

التأثيرات الأخرى Other effects. يرخي الإيزوفلوروان العضلات الإرادية ويؤيد التأثيرات غير المزيلة للاستقطاب للمرخيات العضلية. يُحمد الإيزوفلوروان نشاط مخطط كهربية الدماغ القشري ولا يحرض على نشاط كهربائي شاذ أو اختلاجات.

سيفوفلوران Sevoflurane. هو مضاهي كيميائي للإيزوفلوران، يعد أقل المُنجات الطيارة ثباتاً من الناحية الكيميائية في الاستعمال الحالي. يستقلب حوالي 3% منه في

النيتروز لأكثر من 4 ساعات تبدلات ضخمة الأرومات في نقي العظام. بسبب تعرض هيئة المستشفى المطول والمتكرر إضافة للمرضى فقد يترافق ذلك مع حمود نقي العظم واختطار ماسخ، تستعمل أجهزة كاسحة scavenging systems للتخفيف من التراكيز المحيطية في غرفة العمليات operating theatre.

التأثر الدوائي Drug interactions. إن إضافة مزيج 50% من أكسيد النيتروز/الأكسجين إلى مَبْنَج إنشافي آخر ينقص الجرعة المطلوبة (التركيز السنخي الأدنى، MAC) للأخير إلى حوالي 50%.

التخزين Storage. يكون إمداد أكسيد النيتروز تحت الضغط ضمن إسطوانات يجب أن تُصان بدرجة 25° مئوية. تتوافر إسطوانات ما قبل المزج التي تحتوي 50% من الأكسجين و50% من أكسيد النيتروز entonox للتسكين. تنفصل هذه البنس بدرجة -7° مئوية، يجب أن يضمن في هذه الحالة المزج الكافي قبل الاستعمال.

المخدرات (المُنجات) الهالوجينية

HALOGENATED ANAESTHETICS

يعد الهالوثان HALOTHANE أول عامل هالوجيني استعمل على نطاق واسع، ولكن حل محله في العالم المتطور الإيزوفلوروان والسيفوفلوروان. نقدم هنا الوصف التفصيلي للإيزوفلوروان والعوامل الأخرى بقدر ما تختلف عنه. أما التركيز السنخي الأدنى لبعض العوامل الطيارة فهو:

- إيزوفلوران Isoflurane 1.2%
- اينفلوران Enflurane 1.7%
- سيفوفلوران Sevoflurane 2.0%
- هالوثان Halothane 0.74%

الإيزوفلوران Isoflurane

هو سائل طيار عديم اللون غير قابل للاشتعال بالتراكيز التخديرية الطبيعية وغير ذواب نسبياً ويمتلك معامل دم/غاز أقل من الهالوثان أو الاينفلوران، الذي يسمح بالإحكام السريع لعمق التخدير. يمتلك رائحة لاذعة تسبب تهيج

الجسم ويتذكر بالتماس مع ماصات ثنائي أكسيد الكربون، مثل جير الصودا soda lime. يسبب التفاعل مع جير الصودا تشكيل أثر فاينيلي (مركب A) الذي قد يكون ساماً للكلية. يعد السيفوفلوران أقل ذوباناً من الإيزوفلوران وتنفسه لطيف سار جداً، مما يجعله اختياراً ممتازاً للتخدير الإنشافي في التخدير ولاسيما عند الأطفال. تشابه التأثيرات التنفسية والقلبية الوعائية بالإيزوفلوران كثيراً.

إينفلوران Enflurane. هو مُصاوغ isomer بنيوي للإيزوفلوران أو أكثر ذوباناً من الإيزوفلوران. يسبب حموداً تنفسياً أكثر من باقي المُنَجَّات الطيارة، ويعد فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم hypercapnia حتماً عند ذوي التنفس العفوي. يسبب حموداً قلياً وعائياً أكثر من الإيزوفلوران ويترافق أحياناً باضطراب النظم القلبي. يستقلب 2% من الإينفلوران، وأما الإعطاء المطول أو استعماله عند المرضى المعرضين إنزيمياً فيولد بدرجة كافية فلوريداً حراً لا عضوياً من جزيء الدواء فتسبب فشلاً كلوياً بولياً polyuric. ثمة بضع حالات من اليرقان والسمية الكبدية تترابط مع الإنفلوران ولكن وقوعها هو حوالي واحد من 2 - 1 مليون تخدير وتُعد أقل مما هو مع الهالوثان.

ديسفلوران Desflurane. يمتلك معامل تقاسم دم/غاز الأقل كعامل تخديري ولذا يعطي تأثيراً سريعاً في بدء التأثير وتعديل التأثير. ولما كان يخضع لاستقلاب مهمل (0.3%) (0)، فإن إطلاق الفلوريد الحر اللاعضوي يكون بمعدّ الأدنى، تستعمل ميزته الحسنة هذه في التخدير المطول. يعد الديسفلوران طياراً جداً ولا يمكن إعطاؤه بالمبخرات الاعتيادية conventional vaporisers. له رائحة لاذعة ويسبب تهيج المسلك الهوائي إلى مدى يحدد من معدل إعطائه لتخريض التخدير.

الهالوثان Halothane. يمتلك أعلى معامل تقاسم دم/غاز من باقي العوامل المُنَجَّة الطيارة، وتكون الإفاقة من التخدير بالهالوثان بطيئة بالمقارنة. يعد تنفسه لطيفاً وهو الخيار الثاني بعد السيفوفلوران لتخريض التخدير إنشافياً. ينقص الهالوثان نتاج القلب أكثر من باقي المُنَجَّات الطيارة. يحسس القلب

للكاتكولامينات وفقرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم، يعد اضطراب النظم القلبي شائعاً ولاسيما التفارق الأذيني البطيئ، والنظم العقدي والانقباضية خارج البطينة. يسبب الهالوثان فرط الحرارة الحثيث عند الأشخاص المؤهين وراثياً.

يستقلب حوالي 20% من الهالوثان، ويخضع الإنزيمات الكبدية عند المرضى والحدّارين anaesthetists والموظفين في غرفة العمليات. يحدث الضرر الكبدى بنسبة صغيرة من المرضى المعرضين. تتطور الحمى النموذجية خلال 2 - 3 أيام بعد التخدير وتشارك مع القهم (فقد الشهية)، والغثيان والقيء. يحدث اليرقان العابر ونادراً جداً النحر الكبدى المميت في الحالات الوخيمة جداً. يعد التهاب الكبد الوخيم مضاعفة للإعطاء المتكرر للتخدير بالهالوثان ونسبة حدوثه 1:50,000. ويتبع حساسية مناعية لمستقلب الهالوثان التأكسدي عند الأفراد المستعدين. إن هذه المضاعفة الخطيرة مع المساوي الأخرى للهالوثان وشعبية السيفوفلوران كتخريض إنشافي، أدت إلى التخلص من استعمال الهالوثان في العالم المتطور. ولكنه لا يزال شائع الاستعمال في أجزاء أخرى من العالم لأنه رخيص نسبياً.

الأكسجين في التخدير

OXYGEN IN ANAESTHESIA

يستعمل الإمداد بالأكسجين دائماً مع العوامل الإنشافية للوقاية من نقص التأكسج، حتى عندما يستعمل الهواء كحامل للغاز. عادةً ما يكون تركيز الأكسجين في الغازات التخديرية المستنشقة حوالي 30% على الأقل ولكن يجب عدم استعمال الأكسجين لفترات مطولة بتركيز كبيرة أكثر من الضروري للوقاية من نقص تأكسج الدم hypoxaemia. يسبب الإعطاء المطول والتراكيز التسي تتجاوز 80% للأكسجين تأثيرات سمية على الرئتين، حيث يتجلى ذلك بتهيج خفيف تحت القلب يترقى إلى احتقان رئوي، ونضح exudation وانخماص atelectasis. يسبب استعمال الأكسجين بتركيز عالية غير ضرورية في الحاضنات تنسجاً ليفياً خلف العدسة وعمى دائم عند الخدج.

يكون إمداد الأكسجين تحت الضغط بأسطوانات حيث

يُبقى بحالة غازية. تستعمل في أغلب المستشفيات مُبخرات عازلة لخن الأكسجين على شكل سائل. يقدم هذا حجوماً ضخمة من الأكسجين الغازي وسوف تُد جميع ماسورات الأكسجين بالمستشفى.

تلوث الجو في غرف العمليات

ATMOSPHERIC POLLUTION OF OPERATING THEATRES

لقد اشتبه بأن التلوث بالمُنبجات الاستنشاقية يشكل ضرراً على العاملين في غرفة العمليات. وثمة العديد من الدراسات الوبائية فيما يتعلق بازدياد التشوهات والاجهاضات والتهاب الكبد والسرطان عند العاملين في غرف العمليات. إن الاستعمال الحساس للتدابير الوقائية جعل الاختطار مهماً، مثل الأنظمة الدائرية circle systems حيث تسمح بمرحان غازي طازج ومنخفض، وأنظمة الكسح (الكس scavenging systems)، وتحسين قهوة العمليات. إن ازدياد الاستعمال الإجمالي للتخدير الوريدي (TIVA) والتخدير الناحي سوف ينقص من التلوث أيضاً.

المخدّرات (المُنبجات) الوريدية

Intravenous anaesthetics

يجب أن تعطى المُنبجات الوريدية من قبل المدربين على استعمالها فقط والذين لديهم الخبرة بالمجال الكامل لطرق تدبير المسلك الهوائي. بما في ذلك تنبيب الرغامى.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تسمح المُنبجات الوريدية بتخريض سريع جداً لأن تركيزها الدموي يرتفع بسرعة فتوطد بذلك مجالاً تركيزياً حاداً (برجي steep) وتسرع من انتشارها إلى الدماغ. تعتمد سرعة النقل على ذوبانها في الشحم وعلى التركيز الشرياني للجزء غير المرتبط من الدم وغير المتأين nonionised. تحدث الإفاقة بعد جرعة مفردة تخريضية للمُنَجج الوريدي بسرعة عندما يعاد توزيع الدواء حول الجسم وينقص التركيز البلازمي. لا تتعلق الإفاقة من جرعة مفردة من المُنَجج الوريدي مع سرعة تعطيله الاستقلابي. ينجم عن الجرعات المتكررة

أو التسريبات الوريدية للمُنَبجات باستثناء البروبوفول تراكمًا كبيراً وإفاقة متأخرة. لقد أدت محاولات استعمال الثيوبنتال thiopental كمُنَجج وحيد في إصابات الحروب war casualties إلى وصفه على أنه الشكل المثالي لقتل المُرَحمة³. والممارسة الشائعة هي تخريض التخدير وريدياً ومن ثم استعمال المُنَجج الطيار للصيانة. عندما يوقف إعطاء المُنَجج الطيار فإنه يطرح بسرعة عبر الرئتين ويسترجع المريض وعيه. تكون الإفاقة من البروبوفول سريعة حتى بعد تكرار الجرعات أو إعطائه تسرياً. لقد أدت هذه الميزات إلى إحلال البروبوفول مكان الثيوبنتال كمُنَجج وريدي أكثر شعبية.

البروبوفول Propofol

يتوافر البروبوفول (2 - 6 داي ايزوبروبيل فينول 2 - 6 disopropylphenol) كمستحلب 1% و2% حيث يحتوي زيت فول الصويا وفُسفاتيد البيض المنقى. يحدث تخريض التخدير بحوالي 1.5 - 2.5 ميلي غرام/كيلوغرام خلال 30 ثانية بأسلوب لطيف وسار مع وقوع منخفض للحركات الاستثارية. يسبب ألماً عند الحقن ويُخلص من ذلك بإضافة الليدوكاين lidocaine 20 ميلي غرام لأمبولة ampoule البروبوفول. تكون الإفاقة من البروبوفول سريعة، ويعد وقوع الغثيان والقيء منخفضاً جداً عندما يستعمل البروبوفول كمُنَجج وحيد وكذلك تعد الإفاقة من التسريب المستمر للبروبوفول سريعة نسبياً. يتناقص التركيز البلازمي عند إيقاف التسريب بسرعة بسبب عودة التوزع والتصفية الدوائية. إن المضخات ذات المحقنة الخاصة syringe pumps التي تضمن خوارزمية الحرائك الدوائية pharmacokinetic algorithms تسمح لتقني التخدير (الخدّار) بانتقاء التركيز البلازمي المستهدف للبروبوفول (مثلاً 6 ميكروغرام/ميلي لتر لتخريض التخدير) بعد تسجيل تفاصيل المريض من عمر ووزن. تقدم هذه الطريقة من التسريب المضبط المستهدف target controlled infusion (TCI) طريقة ملائمة للتسريب الوريدي المستمر للبروبوفول.

³ Halford J J 1943 A critique of intravenous anaesthesia in war surgery. Anesthesiology 4: 67

antanalgesic وهو مُضاد اختلاج فعول. ينقص سرعة الاستقلاب الدماغي لاستهلاك الأكسجين ($CMRO_2$)، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية الدماغية ويصاحب ذلك تناقص في الجريان الدموي الدماغي وفي الضغط داخل القحف.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system.

ينقص الثيوبنتال التوتر الوعائي فيسبب نقص ضغط الدم وزيادة طفيفة مُعَاوِضة في سرعة القلب. قد تزيد خافضات ضغط الدم أو المُدرات البولية التأثير الخافض لضغط الدم.

الجهاز التنفسي Respiratory system.

سرعة التنفس والحجم المدي.

ميثوهكزيتون Methohexitone. هو مركب من الباربيتورات شبيه بالثيوبنتال وعمره النصفى الانتهازي أقصر بكثير، منذ إدخال البروبوفول، فإن استعماله غالباً ما انحصر لتحريض التخدير من أجل المعالجة بالتخليج الكهربى electroconvulsive therapy (ECT). يقصر البروبوفول مدة النوبة وقد ينقص نجاعة المعالجة بالتخليج الكهربى.

ايوميديات Etomidate. هو إيميدازول كاربوكسيلات حيث يصاغ في مزيج من الماء والبروبيلين غليكول. يسبب الألم أثناء الحقن، والحركات العضلية الاستثارية شائعة أثناء تحريض التخدير. يحدث الغثيان والقيء بمعدل وقوع حوالي 20%. يسبب الايوميديات حموداً قشرياً كظرياً بتثبيط 11 - بيتا و 17 - بيتا هيدروكسيلاز ولذلك لا يستعمل تسريباً مطولاً. تسبب جرعات البلعة الوحيدة حموداً قشرياً كظرياً غير هام سريرياً وقصيراً. وعلى الرغم من هذه المساوئ، يبقى استعماله شائعاً ولاسيما في التخدير الإسعافي لأنه يسبب حموداً قلبياً وعائياً ونقص ضغط الدم أقل من الثيوبنتال والبروبوفول.

كيتامين Ketamine

الكيتامين هو مشتق فينيسيكليدينى (محدث للهلوسة hallucinogen) ومناهض لمستقبلة $NMDA^4$. ينتج من جرعاته التخديرية حالة غيبوبة شبيهة بما يعرف بالتخدير

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system.

يسبب البروبوفول حموداً قشرياً معتمداً على الجرعة ويعد مُضاداً للاختلاج ويخمد المنعكسات الحنجرية أكثر من الباربيتورات لذلك يعد ميزة عند إدخال قناع المسلك الهوائي الحنجري.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system.

ينقص البروبوفول التوتر الوعائي فيخفض المقاومة الوعائية المجموعية والضغط الوريدي المركزي. تبقى سرعة القلب دون تبدل مما ينتج عنه انخفاض ضغط الدم إلى حوالي 70 - 80% من مستوى التحريض المسبق وتناقص صغير في نتاج القلب.

الجهاز التنفسي Respiratory system.

يسبب التحريض بالبروبوفول، ما لم يؤخذ ببطء شديد، انقطاع نفس عابر. وثمة تناقص في الحجم المدي وازدياد في السرعة عند استئناف التنفس.

الاستقلاب Metabolism.

يتقارن البروبوفول في الكبد مع الغلوكورونيد مما يجعله أكثر ذوباناً في الماء، ثم يظهر 88% منه في البول و2% في الراز.

الثيوبنتال (الثيوبنتون) Thiopental (thiopentone)

يعد الثيوبنتال من الباربيتورات القصيرة الفعل جداً التي تحرض التخدير بسهولة، خلال وقت مرور الدوران من الذراع إلى الدماغ. تسمح جرعة التحريض النموذجية 3 - 5 ميلي غرام بالتوزع السريع (عمره النصفى البدئي 4 دقيقة) وبالإفاقة السريعة بعد جرعة وحيدة. يكون العمر نصفى الانتهازي للثيوبنتال 11 ساعة وتؤدي الجرعات المتكررة أو التسريب المستمر إلى تراكم هام في الدهن ويطيل الإفاقة بدرجة كبيرة (يستقلب الثيوبنتال) في الكبد. يكون وقوع الغثيان والقيء بعد الثيوبنتال أعلى قليلاً مما هو بعد البروبوفول. يعد باهأ pH الثيوبنتال 11 وينتج عنه ضرر موضعي كبير إذا تسرب extravasates. يسبب أيضاً الحقن العارض داخل الشريان إصابة خطيرة بعيداً عن مقر الحقن.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system.

لا يمتلك الثيوبنتال نشاطاً مسكناً وقد يسبب فرط حس الألم

⁴ NMDA: N - ميثيل -D- أسبارتات.

التفارق (هذبة، نساوة، تفارق، تسكين).

الميزات Advantages يدوم التخدير حتى 15 دقيقة بعد حقنة وحيدة وريدية ويتميز بتسكين عميق. قد يستعمل الكيتامين كمسكن وحيد في التداخلات التشخيصية وفي الجراحة الصغرى. وبصورة مختلفة عن باقي الأدوية التخديرية، ينتج الكيتامين عادة تسرعاً قلبياً ويزيد ضغط الدم ونتاج القلب. ترفع هذه التأثيرات من شعبيته لتحريض التخدير عند المرضى المصدومين. تشارك التأثيرات القلبية الوعائية للكيتامين مع ازدياد التركيز البلازمي للنورأدرينالين (نورإبينفرين). لأن المنعكسات البلعومية والحنجرية تكون ذات اعتلال قليل، لذا قد يكون المسلك الهوائي airway معرضاً لاختطار أقل مقارنة مع باقي الطرق التخديرية. يعد الكيتامين موسعاً قصبياً فعالاً ويستعمل أحياناً لمعالجة التشنج القصبي الوخيم عند المرضى بالربو الذين يتطلبون تهوية ميكانيكية. (راجع التخدير التفارقي).

المساوئ Disadvantages. لا يسبب الكيتامين ارتخاء عضلياً. إنه يزيد الضغط داخل القحف وفي باطن العين. قد يحدث الهلاوس خلال الإفاقة (تفاعل الصحو emergence reaction) ولكن تكون أقل إذا استعمل الكيتامين فقط كعامل محرض تبعه مُنبج إنشاقى اعتيادي. ينقص وقوع الهلاوس بإعطاء البنزوديازيبين تمهيداً للتخدير وبعد الإجراء.

الاستعمالات Uses. يمكن أن تستعمل الجرعات تحت التخديرية للكيتامين لإعطاء تسكيناً للإجراءات المؤلمة القصيرة المدة أي قبل ضماد الحروق والمعالجة الشعاعية وأخذ عينة النقي، والجراحة الصغرى لتقويم العظام orthopaedic. يستعمل الكيتامين في تحريض التخدير قبل إعطاء المُنبجات الإنشاقية أو يمكن استعماله لكل من تحريض التخدير وصيانتته في المداخلات التشخيصية والجراحية ذات الديمومة القصيرة short-lasting والتي تتضمن الإجراءات السنوية التي لا تتطلب ارتخاء عضلياً. وله قيمة خاصة عند الأطفال الذين يتطلبون مُنبجات متكررة متواترة.

الجرعة والإعطاء Dosage and administration. يُنقص

التمهيد للتخدير بإعطاء الأتروپين atropine المفرزات اللعابية المنتجة بتأثير الكيتامين وينقص البنزوديازيبين وقوع الهلاوس hallucinations.

التحريض Induction الطريق الوريدي 1 - 2 ميلي غرام/كيلو غرام حقناً وريدياً بطيئاً على مدى 60 ثانية. تنتج جرعة من 2 ميلي غرام لكل كيلو غرام تخديراً جراحياً في خلال 1 - 2 دقيقة، وتدوم 5 - 10 دقيقة. الطريق العضلي: 5 - 10 ميلي غرام/كيلو غرام حقناً عضلياً عميقاً. تسبب هذه الجرعة تخديراً جراحياً في خلال 3 - 5 دقيقة ويتوقع أن تدوم حتى 25 دقيقة.

المداومة (الصيانة) Maintenance تتبع التحريض، تعطى جرعات متسلسلة تعادل 50% من الجرعة الوريدية الأصلية أو 25% من الجرعة العضلية للوقاية من الحركة التي تحدث استجابة للمنبهات الجراحية. تحدث حركات توترية رمعية tonic and clonic تشابه النوب seizures عند بعض المرضى، ولا تشير هذه الحركات إلى مستوى خفيف من التخدير أو إلى الحاجة لجرعات إضافية من المُنبج.

تقدم جرعة 0.5 ميلي غرام/كيلو غرام عضلياً أو وريدياً تسكيناً ممتازاً وقد تكمل بجرعات أخرى من 0.25 ميلي غرام لكل كيلو غرام.

الإفاقة Recovery تتم العودة للوعي بالتدريج. قد تحدث تفاعلات الصحو مع الهذيان. ولكن ينقص وقوعهما بإعطاء البنزوديازيبين تمهيداً للتخدير أو باجتناوب اضطراب المريض غير الضروري أثناء الإفاقة.

موانع الاستعمال Contraindications. تتضمن فرط ضغط الدم المعتدل إلى الوخيم، أو فشل القلب الاحتقاني أو قصة السكتة؛ التسمم الكحولي الحاد أو المزمن، أو الرضح الدماغى، أو الكتلة أو النزف داخل الدماغ أو أسباب أخرى ترفع الضغط داخل القحف؛ إصابة العين وازدياد الضغط داخل العين؛ الاضطرابات النفسية مثل الفُصام والذهانات.

الاحتياطات Precautions. يجب استعمال الكيتامين

الكورار curare الأكثر فتكاً لقتل الحيوانات لطعامهم⁵ بالإضافة لقتل الأعداء. وضع السيد بنجامين برودي Benjamin Brodie عام 1811 لطاحة من معجون الورا guinea pigs woorara على جروح الخنزير الغنسي ولاحظ بأن الموت قد يتأخر بنفخ الرئتين عبر أنبوب يدخل إلى الرغامى. ومع ذلك لم يستمر حتى الإفاقة التامة، وقد اقترح إمكانية استعماله في الكزاز.

على الرغم من محاولات استعمال الكورار في أنواع الأمراض بما فيها الصرع والرقص وداء الكلب، فإن نقص المستحضرات النقية والمضبوطة معيارياً بالإضافة إلى غياب الطرق الملائمة للتهوية الميكانيكية في حال حدوث الجرعة المفرطة، منعت من اكتساب مكان ثابت في الممارسة الطبية حتى عام 1942 عندما جرى التخلص من هذه الصعوبات.

تسبب الأدوية التي تفعل على الموصل العصبي العضلي myoneurol junction شللاً تاماً للعضلات الإرادية، ولذا تكون الحركة مستحيلة ويحتاج للتهوية الميكانيكية. لا بد أن يكون المريض المصاب بالشلل بحالة تسكين كامل وفاقداً للوعي أثناء الجراحة⁶. ويندر جداً باستعمال طرق التخدير

⁵ تم استحصال الكورار، Curare من مصادر متعددة، ولكن كان أغلبها من *Chondrodendron tomentosum* كوندرودينرون تومينتوسوم. ذكر المكشفان Humboldt و Bonpland في جنوب أمريكا (1799 – 1804) في تقريرهم بأن خلاصة لحاء bark كانت متركزة على شكل كتلة شبيهة بالفطران واستعملت كغلاظة للأسمم coat arrows. استدل على الفعالية من "الشجرة الأولى"، حيث لن يستطيع القرد الذي يضرب بالسهم ذي الغلاظة، أن يقوم إلا مرة واحدة قبل موته. والشكل الممدد أكثر استعمالاً لإحداث شلل الحيوانات، وبذلك يمكن الإمساك بها سية. يعد ذلك مثالاً مبكراً للعلاقة بين الجرعة – الاستجابة.

⁶ أحدث تطبيق التوبوكورارين في الجراحة أثراً مرغوباً ليقرر على نحو نهائي أنه دواء يبدل الوعي. وهكذا تم التخلص من الشك في تجربة مفردة. وحدث شلل تدريجي عند شخص طبيعي (المعالج بالكورار curarised) بعد ترتيب تفاصيل ومضاعفات جهاز الاتصال، بعد 12 دقيقة من بدء تسريب الكورار، كان الشخص، الموضوع على التنفس الاصطناعي artificial respiration، يستطيع تحريك رأسه فقط. كان يشير بأنه غير مسرور، وكان عقله صافياً ولم يرغب بغرز أنبوب داخل الرغامى. كان الاتصال ممكناً معه بعد 22 دقيقة، من خلال حركة خفيفة بالحاجب الأيسر، وكان الشلل تاماً بعد 35 دقيقة وقُدد الاتصال المباشر. غُرز المسلك الهوائي.

تحت إشراف طبيب سريري خبير بالتنبيب الرغامي tracheal intubation عندما يصبح ذلك ضرورياً. يجب أن يُراقب النبض وضغط الدم بعناية، غالباً ما يتطلب إضافة مُسكّن أفيوني في الإجراءات الجراحية التي تسبب ألماً حشوياً.

الاستعمال في الحمل Use in pregnancy. يمنع استعمال الكيتامين في الحمل قبل الولادة، حيث يمتلك نشاطاً معجلاً للولادة oxytocic. يمنع استعماله أيضاً عند المريضات المصابات بالارتعاج eclampsia أو مقدمات الارتعاج pre-eclampsia. قد يستعمل في المساعدة في الولادة المهبلية من قبل خبير أو تقني التخدير. يلائم استعمال الكيتامين على نحو أفضل أثناء العملية القيصرية caesarean وهو أقل إحداثاً للخمود الجنيني والوليدي من باقي المُنبِّحات.

المرخيات العضلية Muscle relaxants

الأدوية المُحصِّرة للوصل العصبي العضلي

NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

يتطلب العديد من الجراحات ولاسيما البطنية تثبيط تقلص العضلات الإرادية التوتري والانعكاسي. يمكن أن ينجز ذلك بالتخدير العام العميق. أو بالحصار العصبي الناحي أو باستعمال أدوية مُحصِّرة للوصل العصبي. يسبب التخدير العام العميق حموداً قلياً وعائياً ومضاعفات تنفسية وبطء الإفاقة. قد يصعب الإحصار العصبي الناحي أو يمنع استعماله مثلاً في حال وجود عيب إرقائي haemostatic defect. تسمح الأدوية الانتقائية المرخية للعضلات الإرادية مع الأدوية المُحصِّرة للوصل العصبي العضلي بالجراحة تحت تخدير عام خفيف مع التسكين، وتسهّل أيضاً التنبيب الرغامي من التحريض السريع والإفاقة السريعة. ولكنها تتطلب تهوية ميكانيكية ومهارة تقنية. يجب أن تعطى العوامل المُحصِّرة للوصل العصبي العضلي فقط بعد تحريض المخدر.

لقد جذبت العوامل المُحصِّرة للوصل العصبي العضلي الملاحظة العلمية بسبب استعمالها في سُم السهام arrow poisons من قبل المواطنين في أمريكا الجنوبية، الذين استعملوا

العصبية مثل ذيفان المطثية الوشيقية *clostridium botulinum* toxin (راجع الفصل 20) وبعض السموم.

تتداخل الأدوية المستعملة سريرياً بالتين رئيسيتين مع الانتقال العصبي العضلي:

1. بالتنافس **By Competition** مع الأسيتيل كولين (أتراكوريوم *atracurium* سيزتراكوريوم، ميفاكوريوم، بانكورونيوم *pancuronium*، روكورونيوم *rocuronium*، فيكورونيوم *vecuronium*). تعد هذه الأدوية مناهضات تنافسية للأسيتيل كولين. لا تسبب زوالاً للاستقطاب بذاتها ولكنها تحسن اللوحة الانتهازية من زوال الاستقطاب بواسطة الأسيتيل كولين. ينجم عن ذلك شلل رخو *flaccid paralysis*.

يمكن إحداث معاكسة هذا النمط من الحصار العصبي العضلي بالأدوية المضادة للكولينستراز *anticholinesterase* مثل النيوسيجمين؛ الذي يقي من تخريب الأسيتيل كولين بواسطة الكولينستراز المنطلق من النهايات العصبية مما يسمح بتعزيز تركيز الأسيتيل كولين، ومن ثم ينقص التأثير التنافسي للعامل المحصر.

2. بزوال استقطاب **By depolarisation** اللوحة المحركة الانتهازية (ساكساميثونيوم *suxamethonium*). تُفعل هذه الأدوية الناهضة مُستقبلة الأسيتيل كولين في اللوحة المحركة الانتهازية وتقلص العضلات الإرادية عند تطبيقها الأولي، ولما كانت لا تتخرب فوراً كما في الأسيتيل كولين، فإن زوال الاستقطاب يدوم.

ربما يتوقع أن زوال الاستقطاب المطول هذا قد ينجم عن بقاء العضلات متقلصة، ولكن الأمر ليس كذلك (ما عدا الدجاج). يتبدل الإعطاء المطول للمُحصر المزبل للاستقطاب إلى مُحصر تنافسي (مُحصر مزدوج). بسبب هذا الوضع غير المحدد، يفضل العامل المُحصر التنافسي لأي شيء ما عدا الإجراءات القصيرة.

المناهضات التنافسية

COMPETITIVE ANTAGONISTS

الأتراكوريوم *Atracurium* هو الوحيد الذي يُبدل في

العصبية والمراقبة أن يحدث الوعي خلال الإجراءات الجراحية للمريض المشلول عضلياً. يجب أن يُرصد في المملكة المتحدة التخدير العام الذي يستعمل عوامل طيارة بواسطة المحلات *analysers* التي تقيس وتعرض نهاية التركيز المدي *end-tidal concentration* للعامل الطيار. لقد أدت الاهتمامات المضللة في السابق حول تأثير المُنبَحات الطيارة عند الولادة بالعديد من تقنيي التخدير لاستعمال قليل للعامل الطيار عند إجراء التخدير العام من أجل العملية القيصرية. كانت بعض الأمهات واعيات تحت هذه الشروط وعانين من الألم بينما كنّ مصابات بالشلل وكن غير قادرات على الحركة. على الرغم من ندرته هذه الأيام، فإن الخوف من الوعي تحت التخدير لا يزال السبب الرئيسي للقلق عند المرضى الذين ينتظرون الجراحة.

الآليات Mechanisms

عندما تمر دفعة *impulse* من العصب الحركي إلى عضلة إرادية تسبب إطلاق الأسيتيل كولين من النهايات العصبية في الفلج المشبكي *synaptic cleft*. تفعل ذلك المستقبلات في اللوحة الانتهازية المحركة *motor endplate* وهي باحة متخصصة من الليف العضلي، تفتتح بذلك قنوات أيونية *ion channels* لممر لحظي للصوديوم الذي يزيل الاستقطاب في اللوحة الانتهازية ويتدئ تقلص العضلي.

تتداخل العوامل المُحصرة للوصل العصبي العضلي المستعملة في الممارسة السريرية مع هذه العملية. ثمة مواد طبيعية قد تحول دون إطلاق الأسيتيل كولين في النهايات

كانت الأحفان مرفوعة، ويوحى تخطيط النظم ألفا من مخطط كهربية الدماغ، بأن الرؤية والوعي كانا سوين. تمت مساعدته بعد إفاقته بالنيوستغمين *neostigmine*، وأعاد الفحص بأنه كان صافي الذهن في كافة الانحاء، وأكد ذلك باستذكار ما سمع وشاهد، سبب له غرس المسلك الهوائي داخل الرغامى انزعاجاً بسيطاً، ربما بسبب الوقاية من منعكس التنشج العضلي. شعر أثناء التنفس الصناعي بأنه سوف يعطى أي شيء حتى يكون قادراً على أخذ تنفس عميق على الرغم من كفاية الأكسجين. Smith S M et al. 1947 *Anesthesiology* 8: 1. Note: a randomized controlled trial is not required for this kind of investigation. ملاحظة: إن التجربة المشاة ذات الشواهد غير مطلوبة لمثل هذا النوع من الاستقصاء.

نقصاً هاماً في ضغط الدم.

الْمَنَاهُضَةُ التَّنَافُسِيَّةُ لِلإِخْصَارِ العَصْبِي العَضَلِي: نِيُوسْتِغْمِين Antagonism of competitive neuromuscular block: neostigmine

يُنَاهِضُ فعل مُحَصِّرَاتِ الأَسِتِيل كولين بأدوية الكولينستيراز التي تسمح بتراكم الأَسِتِيل كولين. يعطى النيوستغمين وريدياً (الفصل 21)، يمزج مع غليكويرونيوم glycopyrronium للوقاية من بطء القلب الناجم عن تأثيرات لاؤدية مُستقلة للنيوستغمين. يؤثر خلال 4 دقائق ويدوم حوالي 30 دقيقة. قد يسبب الكثير من النيوستغمين إحصاراً عصبياً عضلياً بزوال الاستقطاب، الذي قد يسبب تخليطاً ما لم يكن هناك بعض علامات الإفاقة قبل إعطاء النيوستغمين. يمكن رصد الترقى بالمنبه العصبى nerve stimulator.

المُحَصِّر العَصْبِي العَضَلِي المَزِيل للاستقطاب DEPOLARISING NEUROMUSCULAR BLOCKER

سَاكْسَامِيثُونِيُوم (سَكْسِينِيل كولين)

succinylcholine (Suxamethonium)

يُسَبِقُ الشلل بارتجاف حزمي عضلي fasciculation وقد يكون هذا سبباً في الألم العضلي الذي يعانى منه بعد استعماله بصفة عامة. قد يدوم الألم من يوم إلى ثلاثة أيام ويمكن التخفيف من الألم بأن يسبق السَاكْسَامِيثُونِيُوم بجرعة صغيرة من عامل مُحَصِّر تنافسي. يعد السَاكْسَامِيثُونِيُوم مُحَصِّراً عصبياً عضلياً يمتلك بدء فعل قصير جداً وأقصر مدة للفعل. يمكن القيام بالتنبيب من 30 ثانية ويدوم الشلل الإجمالي حتى 4 دقائق وتحديث الإفاقة لحوالي 50% في 10 دقائق (نصف عمر التأثير). يستطب بصفة خاصة في تحريض التحدير المتوالي عند المرضى الذين لديهم اختطار الشفط aspiration. إن المقدرة على تأمين مسلك هوائي سريع بواسطة الأنبوب الرغامي تعد هامة جداً. إذا تبين أن التنبيب مستحيل، فإن الإفاقة من السَاكْسَامِيثُونِيُوم واستئناف التنفس العفوي يكون سريعاً نسبياً. وللأسف فإذا كان من المستحيل تهوية المريض المصاب بالشلل الرئوي، فإن الإفاقة قد لا تكون سريعة بدرجة كافية للوقاية من بدء نقص التأكسج.

الجسم تلقائياً إلى شكل غير فعال inactive (عمره النصفى 30 دقيقة) بعملية كيميائية منفصلة passive (إطراح هوفمان Hofmann elimination)، لا تتأثر مدة الفعل (15 - 35 دقيقة) بحالة الدوران أو الكبد أو الكليتين، ولذا فهي ميزة هامة عند المصابين بداء كبدي أو كلوي وعند المسنين. يمتلك تأثيراً مباشراً ضعيفاً على الجهاز القلبي الوعائي ولكن قد تسبب الجرعات التسي تفوق 0.5 - 0.6 ميلي غرام/كيلو غرام إطلاقاً للهستامين مما يسبب نقص ضغط الدم وتشنجاً قصبياً.

سيزاتراكوريوم Cisatracurium مُصَاوِغ فراغي stereoisomer للأتراكوريوم، يسبب إطلاق الهيستامين بدرجة أقل.

فيكوروونيوم Vecorunium مشتق سترويد تخليقي يسبب حصاراً عصبياً عضلياً كاملاً بعد حوالي 3 دقائق من الجرعة (0.1 ميلي غرام لكل كيلو غرام). إن مدة الفعل بعد هذه الجرعة هي 20 - 30 دقيقة. ليس له تأثيرات جانبية قلبية وعائية ولا يسبب إطلاق الهيستامين.

روكوروونيوم Rocuronium مشتق سترويدي آخر يمتلك ميزة سرعة بدء الفعل. يمكن تحصيل التنبيب الرغامي بعد جرعة 0.6 ميلي غرام/كيلو غرام بعد 60 ثانية. يمتلك تأثيرات قلبية وعائية مهملة ويشبه الفيكوروونيوم بمدة فعله.

ميفاكوريوم Mivacurium ينتمي إلى عائلة الأتراكوريوم الكيميائية نفسها. وهو المُحَصِّر العَصْبِي العَضَلِي غير المزيل للاستقطاب الوحيد الذي يستقلب بالكولينستيراز البلازمية. وهو قصير الفعل (10 - 15 دقيقة) بالمقارنة، وبحسب الجرعة الأولية. قد يسبب نقص ضغط الدم بدرجة قليلة ناتجة عن إطلاق الهيستامين.

بانكوروونيوم Pancuronium كان المشتق السترويدي الأول المُحَصِّر العَصْبِي العَضَلِي في الاستعمال السريري. مدة تأثيره أطول من مدة تأثير الفيكوروونيوم ويسبب تسرع قلب خفيف.

توبوكورارين Tubocurarine متروك وغير متوافر في المملكة المتحدة وهو ناهض كامن للعقد المستقبلية ويسبب

إصابة المريض الناجمة عن التقلص العضلي المفرط.

بقية المرخيات العضلية

OTHER MUSCLE RELAXANTS

إن الأدوية التي ترخي العضلات بفعلها على الجهاز العصبي المركزي أو العضلات ذاتها لا تفيد لهذه الغاية في الجراحة، إذ تكون غير كافية انتقائياً لإحداث ارتخاء عضلي كامل. حتى لو حصل ذلك، فإنه يتشارك مع مخود دماغي. ولكن ثمة مكان للأدوية التي تنقص تشنج العضلات الإرادية دون اعتلال الحركة الإرادية. قد تفيد مثل هذه الأدوية في الحالات التشنجية ومتلازمة أسفل الظهر والروماتيزم مع تشنج عضلي.

الباكلوفين Baclofen يتعلق من الناحية البنيوية مع حمض الغامأمينوبوتيريك GABA وهو الناقل المثبط في الجهاز العصبي المركزي، يثبط النشاط الانعكاسي في النخاع بدرجة رئيسية. ينقص الباكلوفين الشناج spasticity وتشنجات العضلات المثنية flexor، ولكنه لا يمتلك فعلاً على قوة العضلات الإرادية، وعادة لا تتحسن الوظيفة. قد يحتاج المرضى الجوالون لتقديم الدعم لشناج الساقين وقد يعرض نقص الشناج لضعف الطرف. إنه ينفع في بعض حالات ألم العصب الثالث التوائم. يعطى الباكلوفين فقط فموياً. (عمره النصفى 3 ساعات).

الدانترولين Dantrolene يفعل مباشرة على العضلات ويقي من إطلاق الكالسيوم من المخازن الهيولية العضلية sarcoplasmic stores (راجع فرط الحرارة الخبيث، الفصل 20).

التأق ANAPHYLAXIS

تنجم التفاعلات التأقية من تأثير المستضدات مع أضداد الإيغ E (الغلوبولين المناعي IgE: النوعية، التي تشكلت مسبقاً من تعرض سابق للمستضد. لا يمكن تمييز التفاعلات التأقية Anaphylactoid سريراً عن التأق، ولكنها لا تنتج من تعرض مسبق لعامل مطلق ولا تكتنف IgE (الغلوبولين المناعي E). قد تسبب المُنَجَّات الوريدية ومرخيات العضلات

يتخرب السكساميثونيوم بتأثير الكولينسترياز الكاذبة البلازمية لذا يزداد بقاءه في الجسم بالنيوستغمين، الذي يعطل هذا الإنزيم، وكذلك عند المصابين بداء كبدي أو سوء التغذية الوحيم الذين تكون التراكيز الإنزيمية البلازمية لديهم أخفض من الطبيعي. يمتلك واحد من كل 3000 من السكان الأوروبيين تقريباً عيوباً وراثية في كمية الإنزيم أو نوعه، ولا يستطيعون تخريب الدواء بسرعة كما هو عند الأفراد الطبيعيين⁷. يمكن أن يدوم الشلل حينها لعدة ساعات ويتطلب الأفراد دعم التهوية والتهدة حتى يحصل الشفاء عفوياً.

قد يسبب الحقن المتكرر للسكساميثونيوم بطأً قليلاً وخوارج انقباض وقد يحدث توقف بطيني. قد تكون ناجمة عن تفعيل المستقبلات الكولينية في القلب ويمكن الوقاية من ذلك بالأترويين. يمكن استعماله في العملية القصيرة لأنه لا يعبر المشيمة بسهولة. يسبب زوال الاستقطاب بالسكساميثونيوم إطلاقاً للبووتاسيوم من العضلات، إذ يزداد تركيز البوتاسيوم البلازمي عند الأشخاص الطبيعيين بحوالي 0.5 ميلي مول/لتر. تمد هذه مشكلة فقط إذا كان بووتاسيوم المريض مرتفعاً على نحو مسبق كما في فشل الكلية الحاد على سبيل المثال، قد يسبب السكساميثونيوم في إصابات النخاع وعند المصابين بالحروق الواسعة إطلاقاً للبووتاسيوم من العضلات مبالغاً به، وبما يكفي لتوقف القلب.

استعمالات الأدوية المُحصِرة للوصل العصبي العضلي USES OF NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

- يجب أن تستعمل هذه الأدوية فقط عند المرضى الذين يمكن أن يضمن لديهم التنبيب الرغامي والتهوية.
- تستعمل هذه الأدوية لتوفر ارتخاءً عضلياً أثناء الجراحة وأحياناً لمساعدة التهوية الميكانيكية في وحدات العناية المركزة.
- تستعمل خلال المعالجة بالتخليج الكهربائي للوقاية من

⁷ ثمة فروق واسعة بين الإثنيات inter-ethnic، عندما تكتشف الحالة يجب أن تستقصى العائلة من أجل نشاط الكولينسترياز المنخفض البلازمي وأن يحذر الأشخاص المصابين.

الواردة، وفي الألياف العصبية الحسية والحركية. تتأثر ألياف الجذوع العصبية وفقاً للحجم، أي الألياف الأصغر (مُستقلة، حسية) أولاً، قد يكون ذلك لأنها تمتلك باحة سطحية أكبر وأنسب، ومن ثم الألياف الأكبر (الحركية). وعلى نحو متناقض فإن التأثير في الجهاز العصبي المركزي هو تأثير تنبهي. (راجع أدناه).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يحدد سرعة توزع جرعة مفردة من المُنِجِج الموضعي بانتشاره إلى الأنسجة مع التراكيز المتقاربة المتعلقة بالجريان الدموي (نصف عمرها البلازمي بضع دقائق فقط). يكون المُنِجِج الموضعي عادة بالخقن أو الارتشاح infiltration فعالاً خلال 5 دقائق ويمتلك مدة تأثير مفيدة من 1 - 1.5 ساعة وقد تتضاعف بعض الحالات عند إضافة مضيق للأوعية.

تستعمل معظم المُنِجِجات الموضعية على شكل أملاح حمضية، حيث تكون ذوابة ثابتة. يتفارق للملح الحمضي (عادة HCl) في الأنسجة ويحرر أساساً حراً free base، ويكون فعالاً بيولوجياً. يتأخر هذا التفارق في الحموض الشاذة أي في الأنسجة الملتهبة، إن اختطار انتشار العدوى جعلت التخدير الموضعي غير مرغوباً في الباحات المصابة بالعدوى.

يختلف امتصاصها من الأغشية المخاطية بعد تطبيقها الموضعي وفقاً للمركب. تستعمل الأدوية التي تمتص جيداً كمنِجِجات سطحية (كوكاين cocaine، ليدوكاين lidocaine، بربيلوكاين prilocaine). قد يكون امتصاص المُنِجِج الموضعي المطبق موضعياً سريعاً جداً ويسبب تراكيز بلازمية تشبه التي يحصل عليها حقناً. لقد أدى ذلك للموت من الجرعة المفرطة ولاسيما عن طريق الإحليل.

يستعمل للتأثير الموضعي على الجلد مزيج سهل الانصهار⁸ eutectic من البريلوكاين أو الليدوكاين من أجل الإجراءات الإبرية (needling procedures - EMLA) مزيج سهل الانصهار من المُنِجِجات الموضعية يكون الامتصاص بطيئاً جداً ويطبق الكرم تحت ضماد مُسدّ occlusive dressing لمدة لا

⁸ يصبح المزيج من هاتين المادتين الصلبتين سائلاً لأن المزيج يمتلك درجة انصهار أخفض من درجة انصهار مكوناته.

تفاعلات تأقية أو تأقانية وقد تكون مميتة بدرجة نادرة. تعد المخيمات العضلية مسؤولة عن 70% من التفاعلات التأقية أثناء التخدير ويشكل الساكساميثونيوم نصف تلك التفاعلات.

المخدرات (المُنِجِجات) الموضعية

Local anaesthetics

لقد اقترح الكوكاين cocaine كمُنِجِج موضعي للاستعمال السريري عندما استقصى سيغوند فرويد Sigmund Freud القلواني alkaloid في فيينا Vienna عام 1884 مع كارل كولر Carl Koller الذي كان مهتماً لفترة طويلة بمشكلة التخدير الموضعي في العين، لأن التخدير العام له مساوئ في طب العين. ومن خلال ملاحظة التَمَل numbness في الوجه الذي حدث بعد أخذ الكوكاين فمياً فقد أدرك بأن ذلك هو أثر تخديري. حاول تطبيق الكوكاين على عيون الحيوانات وأدخله في الممارسة السريرية في طب العيون بينما كان فرويد في عطلة. لقد فكر فرويد مسبقاً بهذا الاستعمال وناقشه، ولكنه اعتقد بأن الجنس كان أعظم أهمية من الجراحة، حيث ذهب لرؤية خطيبته fiancée. انتشر استعمال الكوكاين بسرعة واستعمل لحصار الجذوع العصبية. بدأ الكيميائيون بعد ذلك بالبحث عن بدائل أقل سمية، ونتيجة ذلك أدخل البروكاين procaine عام 1905.

الخصائص المرغوبة Desired properties.

مركبات عديدة خصائص التخدير الموضعي، ولكن قلة منها ملائم للاستعمال السريري. يجب أن تكون المركبات المفيدة ذوابة بالماء، وقابلة للتعقيم بالحرارة، وتمتلك بدء تأثير سريع، وتستغرق مدة فعلها العملية المراد إنجازها، وأن تكون غير سامة موضعياً وعند امتصاصها للدوران وتغادر دون تأثيرات موضعية.

طرز الفعل Mode of action.

ابتداء الدفعة impulse العصبية (جهد الفعل) وانتشارها. وتنقص إمرار الصوديوم عبر قنوات الصوديوم الأيونية ذات البوابة الفولطية voltage-gated فترفع العتبة الاستثارية excitability. ولذا يحصر التوصيل في النهايات العصبية

النهايات أي: الإصبع، أصابع القدم، الأنف، القضيب. قد ينقطع الإمداد الدموي كاملاً نتيجة تضيق الأوعية الشديدة لأسباب تشريحية واضحة، إذ قد يتضرر العضو أو حتى يُفقد. قد تمتص كمية كافية من الأدرينالين (إبينفرين) لتؤثر على القلب والدوران وتنقص بوتاسيوم البلازم). قد يكون ذلك خطيراً في المرض القلبي الوعائي وفي الإعطاء المشترك مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والمدرات البولية المفقدة للبوتاسيوم. لا يؤثر الفيلبريسين (felypressin) (يُخلق من الفازوبريسين vasopressin)، بتركيزه المستعملة على سرعة القلب أو ضغط الدم وقد يفضل استعماله عند مرضى القلب والأوعية.

التأثيرات الأخرى OTHER EFFECTS

- تمتلك المُنبَجات الموضعية أيضاً التأثيرات الهامة السريرية التالية بدرجات مختلفة:
- استئارة أجزاء من الجهاز العصبي المركزي، الذي يتظاهر بالقلق والتلملل والرعاش، والشمق، والهياج وحتى الاختلاجات التي تتبع بالخمود بعد ذلك.
- أفعال شبيهة بالكينيديين على القلب.

الاستعمالات USES

- يستعمل التخدير الموضعي عموماً عندما يكون فقد الوعي غير ضروري وغير مرغوب وكذلك كمساعد في الجراحة الكبرى لاحتجاب الجرعة العالية من التخدير العام. يمكن استعماله في الجراحة الكبرى مع التهذئة، مع أن العديد من المرضى يفضلون أن يكونوا فاقد للوعي. وليس لذلك قيمة عندما يتوجب على الجراح أن يكون أيضاً خدراً (تقنسي تخدير) وهذا ما يحصل في بعض أجزاء العالم النامي.
- يمكن استعمال المُنبَجات الموضعية بعدة طرق لتقدم:
- التخدير السطحي، كمحلول، أو هلام، أو كريم، أو قرص للمص lozenge.
- التخدير الارتشاحي، لشلل النهايات العصبية الحسية والأعصاب الجلدية الصغيرة.
- التخدير الناحي.

تقل عن ساعة واحدة. تعد هلامة التتراكاين Tetracaine 4% (Ametop) أكثر فعالية من كريم EMLA ويسمح بزل وريدي بدون ألم 30 دقيقة بعد التطبيق.

المركبات الإستيرية Ester compounds كوكاين cocaine، بروكاين procaine، تتراكاين tetracaine، بنزوكاين benzocaine). تحمل هذه المركبات بوساطة استراز الكبد والبلازما وقد تكون تأثيراتها مطولة عند وجود عوز إنزيمي وراثي.

المركبات الأميدية Amide compounds (لغوكاين (ليوكاين)، بريلوكاين prilocaine، بوفيفاكين bupiracaine، ليفوبوفيفاكين levobupivacaine، روفيفاكين ropivacaine). ينزع ألكيلها dealkylated في الكبد.

إن اعتلال وظيفة الكبد سواء الناتج عن قصور خلوي أولي أم الناتج عن انخفاض جريان الدم الكبدي كما في فشل القلب قد يؤخر الاطراح ويسمح بتركيز بلازمية ذروية أعلى لكلا النمطين من المُنبَجات الموضعية ربما يكون هذا هاماً فقط بالجرعات الكبيرة أو المتكررة أو التسريب. لا بد من مراعاة التدبير العلاجي لاضطراب النظم القلبي تسرياً وريدياً لليغوكاين (ليدوكاين) (راجع الفصل 24).

إطالة الفعل بمضيقات الأوعية

PROLONGATION OF ACTION BY VASOCONSTRICTORS

ينتهي فعل المُنبَجات الموضعي بنزعه من مقر التطبيق، إن أي شيء قد يؤخر امتصاصه إلى الدوران قد يطيل فعله الموضعي وينقص من سمته المجموعية عندما يستعمل بجرعات كبيرة. تسبب معظم المُنبَجات الموضعية عدا الكوكاين توسعاً وعائياً. إن إضافة مضيق للأوعية مثل الأدرينالين adrenaline (إبينفرين) ينقص الجريان الدموي الموضعي ويبطئ سرعة امتصاص المُنبَجات الموضعي ويطيل تأثيره، تتضاعف مدة فعل الليدوكاين من 1 إلى 2 ساعة، يجب أن يكون التركيز النهائي للأدرينالين (إبينفرين) 1 لكل 20000 ومع ذلك يستعمل أطباء الأسنان 1 لكل 80000.

يجب عدم استعمال مضيق الأوعية للإحصار العصبي في

التخدير الناحي Regional anaesthesia

يتطلب التخدير الناحي معرفة واسعة للتشريح والانتباه إلى التفاصيل من أجل النجاح والسلامة.

إحصار العصب Nerve block يعني تخديراً ناحياً، قد يكون صغيراً أو كبيراً بحقن الدواء حول الأعصاب الملائمة وليس ضمنها، عادة ما تتضمن إما عصباً محيطياً أو ضفيرة. يقدم الإحصار العصبي ارتفاعاً خاصاً به حيث تكون الألياف الحركية مُحَصَّرة بالإضافة للألياف الحسية، يمكن التأثير على الألياف الحسية أكثر من الألياف الحركية على الرغم من العناية بالإحصار التفريقي. ثمة أشكال خاصة مختلفة وهي: إحصار الضفيرة العضدية، الإحصار الجوار للفقار، الإحصار حول عنق الرحم. قد يستعمل إحصار العصب الودي في الداء الوعائي لتحريض توسيع للأوعية.

داخل الوريد Intravenous. تطبق كفة مضاعفة double cuff على الذراع، تنفخ أعلى من الضغط الشرياني، يرفع الطرف بعد ذلك لينزح الدوران الوريدي، وملئ الأوردة بالمُنبِّج الموضعي، ومثال ذلك 0.5 - 1% ليدوكاين بدون أدرينالين (إيبينفرين). يتم تخدير الذراع خلال 6 - 8 دقيقة. ويدوم التأثير حتى 40 دقيقة، إذا بقيت الكفة منفوخة. يجب عدم تفريغ الكفة إلا بعد 20 دقيقة على الأقل. تفيد هذه الطريقة في تقديم التخدير لمعالجة الإصابات على نحو سريع وملائم، ويستطيع العديد من المرضى مغادرة المشفى بعد الإجراء بوقت قليل. يجب أن تجرى الطريقة بدقة شديدة لأنه إذا انطلقت جرعة كاملة من المُنبِّج الموضعي على نحو عارضٍ ومفاجيء إلى الدوران فقد ينجم عنها سمية وخيمة وحتى توقف قلب. لم يعد البوبيفاكاين Bupivacaine مستعملاً في التخدير الناحي الوريدي لأن التوقف القلبي الذي ينجم عن استعماله يعد مقاومة للمعالجة. يجب أن يكون المرضى صائمين ويجب وجود شخص حاذق بالإنعاش resuscitation.

خارج الجافية (فوق الجافية) Extradural (epidural). يستعمل التخدير خارج الجافية (فوق الجافية) في النواحي الصدرية، والقطنية، والعجزية (ذنية) كثيراً ما يستعمل التخدير القطني فوق الجافية في طب التوليد ويقدم التخدير

فوق الجافية أسفل الصدر تسكيناً ممتازاً بعد فتح البطن. يجب حقن الدواء في الحيز خارج الجافية حيث يفعل على الجذور العصبية، لا يمكن أن تسبب هذه الطريقة نقص ضغط الدم مقارنة مع التخدير الشخاعي spinal anesthesia. يمكن تحصيل التسكين المتواصل على الأغلب إذا مزج المُنبِّج الموضعي مع مركب أفيوني وسُرَّب عبر قنطار فوق الجافية.

الإحصار تحت العنكبوتية (داخل القراب) (التخدير النخاعي) Subarachnoid (intrathecal) block spinal (anaesthesia). يستعمل محلول ذو ثقل نوعي ملائم مع إمالة المريض، يمكن للدواء أن يحفظ في مستوى ملائم. يسبب الإحصار العصبي الودي نقص ضغط الدم. يمكن التخلص من الصداع الناجم عن التسرب leakage باستعمال إبرة ضيقة جداً غير راضحة (atraumatic) كنقطة القلم.

تندر جداً المضاعفات العصبية الموضعية الخطيرة مثل العدوى والإصابة العصبية.

المسكنات الأفيونية Opioid analgesics تستعمل داخل القراب intrathecally وخارج الجافية، تنتشر إلى الشخاع وتعمل في المستقبلات الأفيونية (راجع الفصل 17)، وتعد ذات فعالية كبيرة بالأيدي الماهرة في الألم بعد الجراحة والألم المُعند. قد تُحدث حموداً تنفسياً. يبدأ التأثير في 20 دقيقة ويدوم لحوالي 5 ساعات. قد يستعمل الديامورفين أو الأفيونيات الأخرى الأكثر ذوباناً بالشحم مثل الفنتانيل.

التفاعلات الضائرة ADVERSE REACTIONS

ينتج عن الامتصاص المفرط المذل paraesthesiae (بالوجه واللسان)، والقلق، والرعاش، وحتى الاختلاجات الخطيرة جداً وتتبع بحمود تنفسي وقد تتطلب إعطاء الديازيبام diazepam أو الثيوبنتال thiopental للسيطرة عليها. يحدث الوهط القلبي الوعائي والشلل التنفسي بالتركيز البلازمية العالية للمُنبِّج الموضعي ويسبب حموداً قلبياً مباشراً يترافق مع نقص التأكسج الذي يتشارك مع الاختلاجات. يجب البدء بالإنعاش القلبي الرئوي مباشرة.

تندر جداً التفاعلات التأقانية بالمُنبِّجات الموضعية الأميدية

هامشية أقل.

روبيفكاين Robivacaine قد يُقدم تفريقاً أفضل للحصار العصبي الحركي والعصبي الحسي، يمكن تحصيل الحصار الحسي الفعال دون أن يسبب ضغطاً حركياً. تتشابه سرعة بدء الروبيفكاين مع البوبيفكاين، ولكن مدة التأثير الفعولة المطلقة للروبيفكاين أقل قليلاً. تتشابه دواعي الاستعمال مع البوبيفكاين.

الإسترية Ester

كوكاين Cocaine (قلواني alkaloid). يستعمل الكوكاين في الطب كمُنبج سطحي فقط (من أجل سمية المعاقرة abuse toxicity، راجع الفصل 10) عادة كمحلول 4%، بسبب تأثيراته الضائرة الشائعة والخطيرة عندما يحقن. وقد يحدث امتصاصاً كافياً للمُنبج السطحي مما يحدث تأثيرات ضائرة خطيرة ويستمر في التبليغ عنها؛ يجب أن تستعمل من قبل الاختصاصيين فقط ويجب التحقق من الجرعة وتقييدها. بقي الكوكاين من قبط الكاتيكولامينات (أدرينالين (إبينيفرين، نورأدرينالين (نوريبينيفرين) في النهايات العصبية الودية، أي يزيد من تركيزها في مقرات المستقبلات، ولذا يمتلك الكوكاين فعلاً مضيقاً للأوعية، يفسر لماذا يستبقى مكانه كمُنبج سطحي من أجل الجراحة التي تكتنف الأغشية المخاطية مثل الأنف. لا تمتلك المُنبجات الموضعية الأخرى هذا الفعل، إذ توسع معظم المُنبجات الأوعية وأما إضافة الأدرينالين (إبينيفرين) فلا تكون كافية.

التسكين والتخدير التوليدي

Obstetric analgesia and anaesthesia

رغم أن التسكين التوليدي لم يعد يعتبر غير أخلاقي على أرضية دينية فقد كان يُعد موضوعاً مثيراً للجدل منذ عام 1853 عندما أعلن أن الملكة فكتوريا استنشقت الكلوروفورم chloroform أثناء ولادتها بطفلها الثامن. سجلت مجلة اللانست Lancet باستغراب شديد... من خلال الاستعمال المهني للكلوروفورم، "العامل الذي سبب على نحو مؤكد موتاً آنياً في العديد من الحالات". ولكن الملكة (ربما تجاهلت

وقد ذكرت التقارير بأن بعضها كان ناجماً عن الحواظ preservatives. لقد كانت معظم التفاعلات المذكورة بالتقارير تجاه المُنبجات الموضعية الأُميدية ناتجة عن الإعطاء المشترك مع الأدرينالين (أبينيفرين) أو الحقن داخل الوعائي أو التأثيرات النفسية (نوب وعائية مبهمية). إن التفاعلات بالمُنبجات الموضعية الاسترية أكثر شيوعاً.

المُنبجات الموضعية الفردية

INDIVIDUAL LOCAL ANAESTHETICS

(الجدول 1.18)

الأميدات Amides

اللغوكاين Lignocaine (ليدوكاين lidocaine) يعد الخيار الدوائي الأول للاستعمال السطحي بالإضافة للحقن، يمتلك نجاعة مشتركة مع نقص السمية نسبياً، أما عمره النصفى فهو حوالي 1.5 ساعة. يفيد أيضاً في اضطراب النظم القلبي ومع ذلك فقد استعيض عنه بالأميودارون لهذه الغاية.

البريلوكاين Prilocaine يستعمل على نحو شبيه مع الليدوكاين (عمره النصفى 1.5 ساعة)، ولكنه أقل سمية. يعد الدواء المفضل للتخدير الناحي الوريدي ولكنه لم يعد متوافراً كمحلول خال من الحواظ ويستعمل معظم الأطباء السريريين الآن الليدوكاين بدلاً عنه. عندما تمزج بلورات البريلوكاين والليدوكاين فإنها تذوب من هذا الشكل إلى مستحلب سهل الانصهار eutetic emulsion ينفذ إلى الجلد ويستعمل في التخدير الجلدي (EMLA) قبل بزل الوريد عند الأطفال.

بوبيفكاين Bupivacaine يعد مديد المفعول وعمره النصفى 3 ساعات (راجع الجدول 1.18) ويستعمل في الإحصار العصبي المحيطي والتخدير فوق الجافية والتخدير النخاعي. وبدء التأثير مشابه لليدوكاين، ويحدث التأثير الدروي لاحقاً (30 دقيقة).

ليفوبوبيفكاين Levobupivacaine هو المصاوغ المرآسي S-enantiomer للبوبيفكاين الرسمي. إن النسبة العلاجية (ليفوبوبيفكاين: البوبيفكاين الرسمي) النسبية للجهاز العصبي المركزي هي 1.03 مما يشير إلى أن الليفوبوبيفكاين ذو سمية

الجدول 1.18: الجرعات المخصصة لثلاثة من المُنجات الموضعية الأמידية الأكثر استعمالاً

مدة التأثير	الجرعة الحجمية (بالقن)	المحلول		
1.5 ساعة	حتى 60 ميلي لتر	0.25 - 0.5% + أدريالين (أبينيفرين)	ارتشاحي	ليدوكاين Lidocaine
	حتى 50 ميلي لتر	1% + أدريالين (أبينيفرين)	إحصار عصبي سطحي	
	حتى 25 ميلي لتر	2% + أدريالين		
	حتى 20 ميلي لتر	2%	سطحي	
3 - 4 ساعات	حتى 5 ميلي لتر	4%	تبيج	
	حتى 60 ميلي لتر	0.25%	ارتشاحي	بوبيفاكاين Bupivacaine
	حتى 60 ميلي لتر	0.25%	إحصار عصبي (محيطي)	
	حتى 30 ميلي لتر	0.5%		
1.5 - 3 ساعات	حتى 80 ميلي لتر	0.5%	ارتشاحي	بريلوكاين Prilocaine
	حتى 40 ميلي لتر	1%	إحصار عصبي (محيطي)	
	حتى 20 ميلي لتر	2%		
	حتى 20 ميلي لتر	3% + فيليبريسين (استعمال سنّي)		

ملاحظات:

1. يكون زمن تأثير الذروة 5 دقائق ما عدا البوبيفاكاين (راجع النص).
 2. تعد الجرعات العظمى من المُنجات الموضعية مع مضيق الأوعية سامة في حال غياب مضيق الأوعية ويجب استعمالها بجرعة أقل. إن هذه الجرعات كلها تقريبية فقط، قد تكون الجرعات الكبيرة مأمونة ولكن حدثت وفيات بكميات أصغر، لذلك يجب استعمال الجرعة الأدنى الكافية.
 3. تعد الجرعة العظمى للأدريالين (أبينيفرين) 500 ميكروغرام [راجع أدناه].
 4. تراكيز المحاليل والجرعة: تحدث أخطاء في الحساب وأحياناً تكون نتائجها ممتة. نقدم هذا التوضيح لأن خبرة إجراء بعض الامتحانات مع طلاب الطب قد علمتنا أنهم غالباً ما تنقصهم تسهيلات حساب الجرعة الدوائية الحجمية المعروفة التركيز.
- 1% يعني غرام واحد في 100 ميلي لتر = 1000 ميلي غرام في 100 ميلي لتر = 10 ميلي غرام بكل ميلي لتر: 2% = 20 ميلي غرام في ميلي لتر واحد. وهكذا.
- يعبر تقليدياً عن تراكيز الأدريالين (أبينيفرين) كما يلي: واحد في 200,000 أو واحد في 80,000 أو واحد في الألف 1000: واحد في الألف تعني 1000 ميلي غرام (1 غرام) في كل 1000 ميلي لتر = 1 ميلي غرام في 1 ميلي لتر.
- واحد في 200,000 يعني 1000 ميلي غرام (1 غرام) في 200,000 ميلي لتر = 5 ميكرو غرام في ميلي لتر واحد.
- وهكذا الجرعة العظمى للأدريالين (أبينيفرين)، 500 ميكروغرام (راجع أعلاه)، هي محتواة في 100 ميلي لتر من محلول واحد في 200,000.

البيتيدين Pethidine يستعمل كثيراً وثمة اختلاف قليل في تأثيرات الجرعات المتساوية الفاعلية equipotent للمورفين والبيتيدين فيما يتعلق بالتسكين، والضائقة التنفسية والغثيان والقيء (ولكن قد يكون تأخر المخاض أقل). قد تسبب جميع العوامل الأفيونية الضائقة التنفسية عند الوليد ولكن يمكن معاكسة ذلك بالنالوكسون naloxone عند الضرورة. إن الاختيار الشعبي للبيتيدين للتسكين خلال المخاض في المملكة المتحدة ليس بسبب أي ميزة فارماكولوجية، لكن لأنه يبقى الدواء الأفيوني الوحيد المُرخص للاستعمال من قبل القابلات.

هذه الاختطارات) تبنت وجهة نظر مختلفة، وكتبت في مجلتها الخاصة حول "ذلك الكلوروفورم الرحيم" وأضافت لقد كان التأثير لطيفاً.

يجب على الدواء المثالي أن يفرج ألم المخاض دون أن يصيب المريضة بالتخليط وعدم التعاون. ويجب أن لا يتداخل مع نشاط الرحم ولا يؤثر على الجنين، كان يسبب ضائقة تنفسية مثلاً بفعل مباشر من خلال إطالة المخاض أو إنقاص إمداد الدم للرحم. يجب أن يكون أيضاً ملائماً للاستعمال من قبل القابلة midwife دون إشراف.

الأدوية التي تؤثر على التخدير

DRUGS AFFECT ANESTHESIA

الستيرويدات الـ *Adrenal steroids*: إن المعالجة المزمنة بالكورتيكوستيرويد التي تكافئ 10 ميلي غرام يومياً من الـ *hydrocortisone* خلال ثلاثة أشهر سابقة تكبت المحور الوطائي - النخامي - الكظري. قد تفشل استجابة المريض تجاه الكرب stress الجراحي ويصاب بنقص ضغط الدم إذا لم يضاف الستيرويد للفترة المحيطة بالجراحة (راجع الفصل 34).
تحدد جرعة وحيدة من الـ *etomidate* المحور الوطائي - النخامي - الكظري لبضع ساعات ولا ترتبط مع نتائج ضائرة.

المضادات الحيوية *Antibiotics* تعزز الأمينوغليكوزيدات مثل النيوميسين *neomycin*، والجنتاميسين *gentamicin*، الأدوية المحصورة للوصل العصبي العضلي.

الأدوية المضادة للكولينستيراز *Anticholinesterases*: تعزز الـ *saccharin*.

الأدوية المضادة للصرع *Antiepilepsy drugs*: يعد الاستمرار بالمداواة أساسياً لاحتمال الحالة الصرعية. يجب أن تعطى الأدوية حقناً (مثل الفينيتوين *phenytoin*، فالبروات الصوديوم *valproate sodium*) أو بالمستقيم (مثل الكربامازيبين *carbamazepine*) حتى يصبح المريض قادراً على الامتناع المعوي.

خافضات ضغط الدم *Antihypertensives* من كل الأنواع: قد يتضاعف نقص ضغط الدم مع التخدير، ولكن من الأفضل الاستمرار بالمعالجة. يتعرض المصابون بفرط ضغط الدم لارتفاع مفرط في ضغط الدم وسرعة القلب أثناء التنبيب الذي يكون خطيراً بوجود مرض قلبي إقفاري. قد يحتاج لفترة من الزمن بعد الجراحة للمعالجة حقناً.

الأدوية المحصورة للمستقبل بيتا الأدرينية *β-adrenoceptor blocking drugs*: يمكن أن تمنع الاستجابة القلبية الودية الاستجابية تجاه التخميم القلبي وفقد الدم الناتج عن المُنجات.

المدرات البولية *Diuretics*: بوجود نقص بوتاسيوم الدم

أكسيد النيتروز والأكسجين *Nitrous oxide and oxygen* (50% من كل منهما: *Entonox*) قد يعطى من أجل كل تقلصة من الماكينة *machine* التي تشغل من قبل المريضة نفسها أو بإشراف القابلة (يحتاج إلى 10 نفَس جيد للتسكين الأعظمي).

التخدير *Epidural* الموضعي يقدم فوق الجافية تفريجاً كبيراً فعالاً للألم، ولكن لا يمكن القيام بهذه الطريقة إلا بعد التدريب الكافي. يغرز الخنارون *anaesthetics* المُنجات فوق الجافية في المملكة المتحدة.

التخدير النخاعي *Spinal anaesthesia* كثيراً ما يستعمل الآن التخدير فوق الجافية في العملية القيصرية. تجرى الآن الغالبية العظمى من العمليات القيصرية تحت التخدير الناحي بدلاً من التخدير العام.

التخدير العام *General anaesthesia* يسبب أثناء المخاض مشكلات خاصة. إذ يعد القلب المعدي والشفط من الاختطارات الخاصة (انظر سابقاً). يجب مراعاة سلامة الجنين؛ تعبر جميع المُنجات والمسكنات عموماً المشيمة بكسبات مختلفة، وبعيداً عن الخمود التنفسي، لا تحدث تأثيرات هامة عدا أن الجرعات العالية تتداخل مع استجابة الرحم وقد يتبعها نزف رحمي. يمكن أن تستعمل العوامل المحصورة للوصل العصبي العضلي بمأمونية.

التخدير عند المرضى الذين تناولوا مسبقاً

أدوية

Anaesthesia in patients already taking medication

إن المخدّرين *Anaesthetists* الآن في وضع لا يحسدون عليه. إذ يتوقع منهم أن يقدموا خدمة مأمونة للمرضى مهما تكن حالتهم، وكذلك للمرضى الذين يتناولون الأدوية. ثمة فرصة أحياناً لتعديل المعالجة الدوائية قبل الجراحة، ولكن لا يحدث ذلك غالباً. يتطلب المخدّرون تاريخاً دوائياً تفصيلياً خاصاً من المريض.

فسوف تتقوى العوامل المُحصِّرة للوصل العصبي العضلي وربما تؤيد المُنتجات العامة.

إن موانع الحمل الفموية *Oral contraceptives* التي تحتوي على الإستروجين والمعالجة بالإعاضة الهرمونية التالية للإياس تُعرضُ للانصمام الخثاري (راجع الفصل 37).

الأدوية النفسانية التأثير *Psychotropic drugs*: تتقوى مُضادات الذهان مع الأفيونيات، و المنومات والمُنتجات العامة. مُضادات الاكتئاب *Antidepressants*: تسبب مشبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOI) فرط ضغط الدم عندما تُشرك مع أمينات خاصة مثل البيتيدين، أو مُحاكيات الودي المباشرة الفعل مثل الإيفيدرين *ephedrine*. تعزز مُضادات الاكتئاب الكاتيكولامينات وبعض الأدوية الأدرينية الأخرى.

التخدير عند المعتلّين والمجموعات الخاصة

من المرضى

Anaesthesia in the diseased, and in particular patient groups

قد تعدّل الاستجابة الطبيعية للتخدير بدرجة كبيرة بالمرض. تتضمن بعض المظاهر الهامة ما يلي:

المرض التنفسي والتدخين Respiratory disease and smoking

يُؤهب المريض لمضاعفات رئوية تالية للحراة ولاسيما العدوى *infective*. إن مقر العملية مثل أعلى البطن، والصدر، ووخامة الألم يؤثر على اعتلال التهوية والسعال.

المرض القلبي Cardiac disease

أن الغاية هي اجتناب الكرب الدوراني (قد ينقص ازدياد عمل القلب كمية الأكسجين لعضل القلب) الناتج عن فرط ضغط الدم وتسرع القلب. تعطى الأدوية وريدياً وبيطء عادة لتتقص من اختطار الجرعة المفرطة ونقص ضغط الدم.

يتعرض المرضى ذوي نتاج القلب الثابت كما في تضيق الأهر أو التهاب التامور المضيق لاختطار نقص نتاج القلب بالأدوية التي تحمّد عضل القلب والمركز المحرك للأوعية، إذ لا يمكن أن تُعاوض. إن تحريض التخدير بالبروبوفول أو الثيوبنتال مسؤول على وجه الخصوص عن التسبب بنقص

ضغط الدم عند هؤلاء المرضى. يعدّ نقص التأكسج ضاراً بدرجة واضحة. إن الأسلوب الحاذق فضلاً عن اختيار الدواء على أرضيات فارماكولوجية هو العامل الأهم.

المرض الكبدى أو الكلوي Hepatic or renal disease

يكون مسؤولاً عموماً عن ازدياد التأثيرات الدوائية ويجب مراعاته عند انتقاء الأدوية وجرعاتها.

فرط الحرارة الخبيث Malignant Hyperthermia (MH)

هو متلازمة وراثية نادرة يتراوح وقوعها ما بين 15,000:1 إلى 150,000:1 في أمريكا الشمالية، تبدي وراثية صبغية جسدية سائدة مع نفوذية متغايرة. تحدث الحالة أثناء التخدير أو مباشرة بعد التخدير وقد تُورث *precipitated* بعوامل إنشاقية فعولة (إنفلوران، هالوثان، إيزوفلوران) أو الساكساميثونيوم. ربّما يكون المريض قد عانى مسبقاً من التخدير العام بدون مضاعفات. تكتنف الآلية ارتفاعاً مفاجئاً في إطلاق الكالسيوم المرتبط (المخزون) من الهيولى العضلية، منبهاً التقلصات، وانحلال الريدات *rhabdomyolysis*، وحالة من فرط الاستقلاب. تعدّ متلازمة فرط الحرارة الخبيث حادثة إسعافية مهددة للحياة. يزداد استهلاك الأكسجين بمقدار ثلاثة أضعاف الطبيعي، وقد ترتفع حرارة الجسم بأسرع من درجة مئوية واحدة كل خمس دقائق، لتصل إلى أعلى من 43 درجة مئوية. قد لا يكون صمّل *Rigidity* العضلات الإرادية يئناً في البداية أو في الحالات الخفيفة.

الدانترولين *Dantrolene* 1 ميلي غرام/كيلو غرام يعطى مباشرة وريدياً. تعطى جرعات أخرى بفترات 10 دقائق حتى يستجيب المرضى، الجرعة العظمى هي 10 ميلي غرام/كيلو غرام. قد يفعل الدانترولين بمنع إطلاق الكالسيوم من مخزن الهيولى العضلية التي تتبع في العادة زوال استقطاب الغشاء العضلي. عمره النصفى 9 ساعات.

يُحتاج إلى المعالجة غير النوعية لأجل فرط الحرارة (تبريد، أكسجين)، ويعطى الأنسولين والدكستروز من أجل فرط بوتاسيوم الدم الناجم عن إطلاق البوتاسيوم من العضلات المتقلصة. قد يطلق فرط بوتاسيوم الدم والحماض الزناد لاضطرابات نظم قلبية وخيمة.

أو في فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم، وفي الاستجابة للتنبيب إذا كان التخدير غير كافٍ. قد تسبب الجرعات المفرطة من الأفيونيات فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم وتزيد الضغط داخل القحف بدون دعم من النفس الميكانيكية.

المسنون The elderly يتعرضون للتخليط بالمخدرات الدماغية ولاسيما الهوسين (راجع الفصل 7). يعبر الأتروبين أيضاً الحائل الدموي الدماغى blood-brain barrier ويمكن أن يسبب التخليط عند المسنين؛ يفضل الغليكويرونيوم glycol-pyrronium. يتطلب المسنون عموماً جرعات أصغر من جميع الأدوية مقارنة مع الفتيان. يتحمل المسنون نقص ضغط الدم بصعوبة، وهم عرضة لنقص التروية الدماغية والتاجية.

الأطفال Children (راجع الفصل 7). تعد المشكلات مع الأطفال تقنية، وفيزيولوجية ونفسية أكثر منها فارماكولوجية.

التهدة في وحدة الرعاية الحرجة Sedation in critical care units تستخدم لإنقاص قلق المريض وتحسين تحمل الأنايبب الرغبة والتهوية الميكانيكية. يلجأ إلى تهدئة المرضى عندما يمكن ذلك إلى المستوى الذي يسمح لهم بفتح عيونهم استجابة للأمر اللفظي verbal command؛ تعد التهدة المفرطة ضارة. تتضمن الأدوية الشائعة المستعملة البروبوفول والميدازولام والأفيونيات مثل الفنتانيل، أو الفيتانيل أو المورفين.

نادراً ما يتطلب الأمر استعمال المحصرات العصبية العضلية لتساعد التهوية الميكانيكية. إذا دُبر الألم على نحو ملائم واستعملت التهوية عند المرضى من النمط المطلق للزناد، فإن العديد من المرضى في وحدة الرعاية الحرجة لن يحتاجوا التهدة. تعد طمأننة المرضى من قبل الممرضات على نحو ودي هامة جداً وأكثر فعالية من الأدوية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Bovill J G 2000 Mechanisms of anaesthesia: time to say farewell to the Meyer-Overton rule. Current Opinion in Anaesthesiology 13: 433-436

يجب أن يخضع المريض وجميع أقربائه لاستقصاء فرط الحرارة الخبيث حالما تروا التوبة مباشرة. يكتنف ذلك خزعة عضلية لاختبار حساسية عوامل الابتداء Initiating agents.

ينجز التخدير عند المرضى المستعدين لفرط الحرارة الخبيث بأسلوب مأمون safely إجمالاً بالتخدير الوريدي باستعمال البروبوفول والأفيونيات. يجب توافر الداترولين للإعطاء الوريدي في غرف العمليات الجراحية. إن العلاقة غير مؤكدة ما بين متلازمة فرط الحرارة الخبيث مع المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان (حيث يستعمل فيها الداترولين كمعالجة مساعدة، راجع الفصل 19).

راجع الفصل 35 من أجل الداء السكري.

راجع الفصل 36 من أجل مرض الدرقية.

راجع الفصل 8 و(الجدول 2.8) من أجل البُرفرية porphyria.

الأدواء العضلية Muscle diseases إن المرضى المصابون بالوهن العضلي الويل myasthenia gravis حساسون جداً (غير متحملين) للأدوية المحصرة للوصل العصبي العضلي التنافسي وليس للأدوية المزيللة للاستقطاب. قد يشفى المصابون بمثل التأثير العضلي myotonic dystrophy بسرعة أقل من المصابين بالشكل الطبيعي من الخمود التنفسي المركزي ومن الإحصار العصبي العضلي؛ قد يفشلون في الحصول على الارتخاء بالسكاساميثونيوم.

داء الخلايا المنجلية Sickle-cell disease قد يؤثّر نقص التأكسج والتجفاف التوبة.

الكولينستيراز الكاذبة الالتهودية (عَوَز) Atypical pseudocholinesterase (deficient). يوجد تأخر في استقلاب السكاساميثونيوم والميفاكوريوم. تعتمد مدة الإحصار العصبي العضلي على غط الكولينستيراز الكاذبة.

الضغط المرتفع داخل القحف Raised intracranial pressure قد يصبح أسوأ في التركيز الزفيري العالي للعوامل الإنشائية مثل ايزوفلوران أكبر من 1% أو في نقص التأكسج

- anaesthesia. *Anaesthesia* 53 (S1): 4–12
- Harper N 2001 Inhalational anaesthetics. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2: 241–244
- Pollard B J 2001 Neuromuscular blocking agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2: 281–285
- Sandin R H et al 2000 Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 355: 707–711
- Whiteside J B, Wildsmith J A W 2001 Developments in local anaesthetic drugs. *British Journal of Anaesthesia* 87: 27–35
- Carter A J 1999 Dvale: an anaesthetic from old England. *British Medical Journal* 319: 1623–1626 (use of medicinal herbs to render a patient unconscious for surgery, before modern general anaesthesia)
- Columb M O 2001 Local anaesthetic agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2: 288–291
- Fryer J M 2001 Intravenous induction agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2: 277–280
- Gepts E 1998 Pharmacokinetic concepts for TCI

Psychotropic drugs

الأدوية النفسية التأثير

لمعظم الأمراض النفسية المشخصة وفي جميع أطوار الحياة. لقد كانت المداواة النفسية عاملاً هاماً في تعجيل غلق المأوى الفكتوري (Victorian asylums) إذ يشكل الآن جمهرة المرضى النفسيين الداخليين جزءاً صغيراً بالمقارنة مع ما كان عام 1954 قرابة 148,000 مريض في إنكلترا وويلز.

القضايا التشخيصية DIAGNOSTIC ISSUES

يقسم التصنيف القديم للاضطرابات النفسية الأمراض إلى الذهانات psychoses والعُصابات neuroses. لا يزال يستعمل مصطلح الذهان psychosis كثيراً لوصف العُلل النفسية الوخيمة التي تتجلى بالهلوس hallucinations والتوهيمات delusions وشذوذات السلوك الرئيسية التي تتضمن فرط النشاط والتخلف والجامود catatonia، التي عادة ما تترافق مع نقص البصيرة. لذا تتضمن الاضطرابات الذهانية الفُصام والأشكال الوخيمة من الاكتئاب والهوس. قد ينجم الذهان أيضاً من مواد محظورة غير مشروعة أو حالات عضوية. ربما تقسم الملامح السريرية الفُصام إلى أعراض إيجابية تتضمن الهلوس والتوهيمات واضطرابات الأفكار وإلى أعراض سلبية مثل اللامبالاة apathy وتسطح العاطفة وفقر الكلام.

تتضمن الاضطرابات، التي صُنفت سابقاً تحت "العُصابات neuroses" الاكتئاب depression في غياب الأعراض الذهانية، واضطرابات القلق (اضطرابات الهلع، واضطرابات القلق المعمم، اضطراب الوسواس القهري، والرهاب، واضطراب الإجهاد أو الكرب التالي للرضح)، واضطرابات الأكل. (مثل القهيم العصبي anorexia nervosa، والنهام

الملخص

أحدث التقدم في المعالجة الدوائية ثورة في ممارسة الطب النفسي على مدى العقود الستة الماضية. إذ تقدم الأدوية درجة من الاستقرار والتحكم في حياة الأشخاص الذين يعانون من الفُصام، أو من علة مزمنة موهنة عميقة الأثر، إذ تشكل الأدوية 2 - 3% من نفقات الصحة الوطنية في المملكة المتحدة. وعلى نحو شبيه يؤثر المداواة في تخفيف العبء عن الأفراد وعائلاتهم ومجتمعاتهم من الاكتئاب، الذي ينتشر على مدى العمر lifetime ليصل إلى واحد من كل ستة من السكان، وهو معدل انتشار كبير. كثيراً ما تحسن الأدوية النفسية مآل prognosis الحالات الشائعة الأخرى مثل اضطرابات القلق، واضطراب نقص الانتباه مع فرط الحركة ADHA والاضطراب الوجداني الثنائي القطب.

تدرس المجموعات الدوائية في هذا الفصل كما يلي:

- مضادات الاكتئاب.
- مضادات الذهان (neuroleptics).
- مثبتات المزاج.
- أدوية القلق، واضطرابات النوم.
- أدوية خرف ألزهايمر.
- أدوية اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط.

إن كتابة الوصفة سهل، أما فهم الناس فهو صعب (franz

1883 - 1924). (kafka).

كانت الأدوية النفسية التأثير في عام 1940 محددة بهيدرات الكلورال، والباربيتورات والأمفيتامين. على نحو متباين، يحتوي كتيب الوصفات formulary العصري قوائم لمئة دواء نفسي التأثير، لكل منها نجاعة علاجية متاحة

bulima العصابي) واضطرابات النوم.

تقع الاضطرابات النفسية العضوية أيضاً ضمن نطاق الأنظمة التشخيصية النفسية العصرية (مثل الخرف في داء ألزهايمر) وكذلك الاضطرابات الناتجة عن سوء استعمال المواد (مثل الاعتماد على الكحول والأفيون - راجع الفصل 10)، واضطرابات الشخصية، واضطرابات الطفولة والمراهقة (مثل نقص الانتباه مع فرط النشاط، ومتلازمة tourette والتخلف العقلي (عجز التعلم).

المعالجة الدوائية المتعلقة بالمعالجة السلوكية

DRUG THERAPY IN RELATION TO PSYCHOLOGICAL TREATMENT

لا توجد استراتيجيات علاجية دوائية كاملة للعلل النفسية من دون مراعاة المعالجة النفسية. إنَّ المعالجة النفسية ذات مضمون عريض، ويتراوح مجالها من الاستشارة البسيطة والمعالجة النفسية الداعمة، إلى دورات مستمرة في التحليل النفسي، إلى طرق جديدة مثل المعالجة السلوكية المعرفية.

تتطلب العللُ الذهانية كقاعدة عامة (مثل الفصام، والهوس والذهان الاكتسابي) أدوية كخط علاجي أول مع أساليب علاجية نفسية ذات دور إضافي محدود، فهي تعزز المطاوعة الدوائية مثلاً، وتحسن العلاقة الاجتماعية وتساعد الأفراد على التغلب على أعراض الضائقة. تتاح بصورة متباعدة أشكال من المعالجة النفسية من أجل الاكتئاب الذهاني واضطرابات القلق مثل اضطراب الملح واضطراب الوسواس القهري، حيث تقدم كبديل عن الخط العلاجي الأول في المداواة. يعتمد الاختيار بين الأدوية والمعالجة النفسية على إتاحة العلاج، والتاريخ السابق للاستجابة، وتفضيل المريض وقدرة المريض على العمل على نحو ملائم مع المعالجة المختارة. ثم نطاق لاستعمال الأدوية والمعالجة النفسية كتوليفة في العديد من الحالات.

إذا أخذنا الاكتئاب كمثال، فثمة بيئة واضحة على نجاعة الأشكال العديدة من المعالجات النفسية. وتتضمن ذلك المعالجة المعرفية cognitive therapy (حيث يتعرف الأفراد على المظاهر الخاطئة والأفكار السلبية التلقائية ويحاولون التخلي

عنها بطرق تفكير لا تسبب الاكتئاب)، والمعالجة بين الأشخاص interpersonal therapy (التي تركز على العلاقات، والأدوار، والفقدان)، والمعالجة النفسية الديناميكية المختصرة brief dynamic psychotherapy (تحويل محدد الزمن للتحليل النفسي التقليدي) والمعالجة التحليلية المعرفية (معالجة أخرى ذات بنى جديدة محدودة الزمن تولف فيها النقاط الأفضل من المعالجة المعرفية والتحليل التقليدي).

أخيراً، يجب أن نؤكد على أن جميع الأطباء الذين يصفون الأدوية النفسية التأثير هم مكتشفون في العلاقة العلاجية مع مرضاهم. إذ إن الشخص المكتسب الذي يكون طبيبه داعماً وتشاعرياً empathic ويدي اعتقاداً بنجاعة الدواء الموصوف يكون أكثر احتمالاً لمتابعة المداواة على نحو أفضل. تذكر أن معدل الاستجابة للثقل 30 - 40% شائع في التجارب المزدوجة التعمية لمضادات الاكتئاب. يجب أن لا نخطئ تقدير أهمية علاقتنا العلاجية therapeutic relationship عند المرضى إذ تستعزز النجاعة الفارماكولوجية للأدوية التي نستعملها.

الأدوية المضادة للاكتئاب

Antidepressant drugs

يمكن أن تقسم مضادات الاكتئاب على نحو واسع إلى أربعة أصناف رئيسية (الجدول 1.19)، ثلثية الحلقات tricyclics (TCA) سميت بعد معرفة بنيتها الثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOIs) ومركبات مبتكرة بعضها له علاقة مع TCA أو SSRIs. ينصح الأطباء السريريون الذين يتمنون الحصول على معرفة عملية لمضادات الاكتئاب أن يتألفوا مع استعمال دواء واحد على الأقل من كل الفئات الأربع المجدولة. تتطلب أسس المعرفة الشاملة وعياً بالفروق بين أفراد مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والخصائص المميزة للمركبات المبتكرة novel compounds. لما كانت مضادات الاكتئاب متشابهة بدرجة واسعة في نجاعتها العلاجية، فإن وعي شواكل profiles التأثيرات غير المرغوبة له أهمية خاصة.

الجدول 1.19: تصنيف مضادات الاكتئاب		
ثلاثية الحلقات	مثبطات استرداد السيروتونين	مثبطات أكسيداز أحادي الأمين
دوثيپين (dosulepin) Dothiepin	فلوكستين Fluoxetine	فينيلزين Phenelzine
أميتريبتيلين Amitriptyline	باروكستين Paroxetine	إيزوكاربوكسازيد Isocarboxazid
لوفيرامين Lofepramine	سيرترالين Sertraline	ترانيلسيبرومين Tranylcypromine
كلوميبرامين Clomipramine	سيتالوبرام * Citalopram	موكلوبيميد (RIMA) Moclobemide
إميبرامين Imipramine	فلوفوكسامين Fluvoxamine	
تريميبرامين Trimipramine		
دوكسيبين Doxepin		
نورتريبتيلين Nortriptyline		
ديسيبرامين Desipramine		
مركبات جديدة		
نورادرينية رئيسية	سيروتونينية المفعول بدرجة رئيسية	
ريبو كستين Reboxetine (NaRI)	ترازودون † Trazodon	
	نيفازودون † Nefazodon	
مجموعة Mixed		
	فينلافاكسين (SNRI) Venlafaxine	
	ميرتازابين † Mirtazapine (NaSSA)	
	ميلناسيبران † Milnacipran (SNRI)	

أدرج كل صنف class وتحت صنف subclass حسب رتبة تواتر وصفه في المملكة المتحدة UK (1997). اختصارات abbreviations: RIMA - مثبط أكسيداز أحادي الأمين العكوس؛ NaRI - مثبط استرداد النورادرينالين؛ SNRI - مثبط استرداد السيروتونين والنورادرينالين؛ NaSSA - نورادرينالين ومضاد اكتئاب سيروتونيني المفعول.

* سيتالوبرام Citalopram هو مزيج راسيمي racemic من المصاوغات S و R. يكمن النشاط المضاد للاكتئاب للسيتالوبرام في المصاوغ S. ربما يقدم Escitalopram المصاوغ S النقي منافع سريرية تفوق المستحضرات الموجودة.

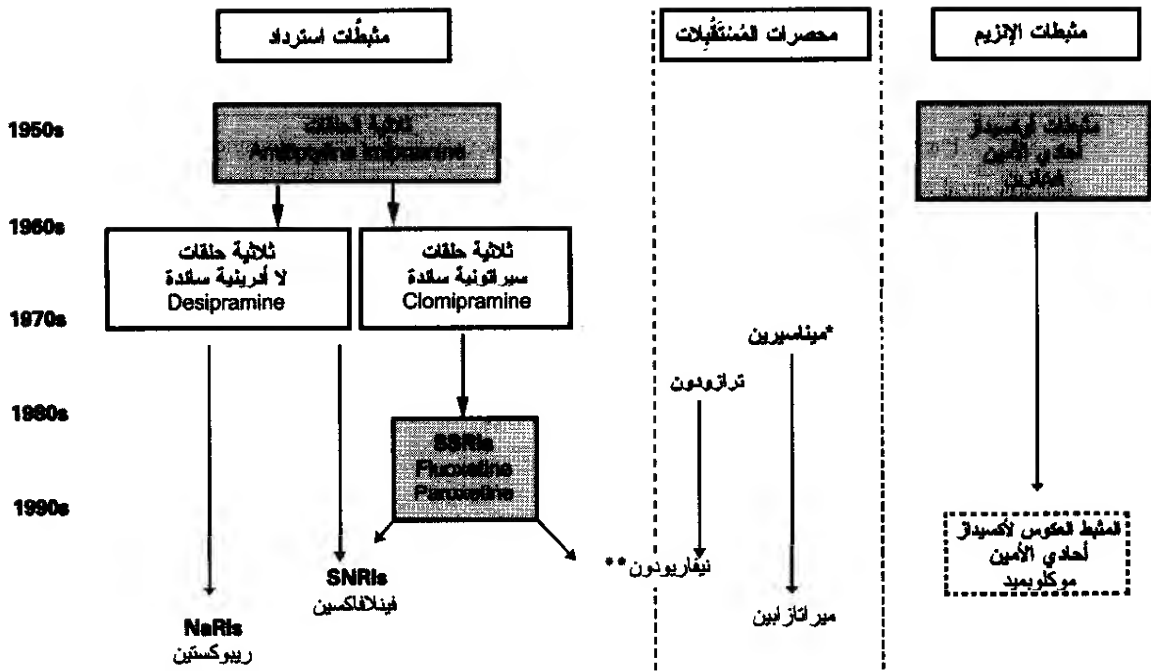
† ترازودون Trazodone و نيفازودون Nefazodone وميرتازابين Mirtazapine (NaSSA) صُنفت كمضادات اكتئاب مُحصرة للمستقبل على أساس مناهضتها لمستقبلات السيروتونين خلف المشبكية postsynaptic (ترازودون و نيفازودون) ومستقبلات ألفا - 2 السابقة للمَشَبِك (ترازودون وميرتازابين). يمتلك النيفازودون نشاطاً ضعيفاً كمثبط لاسترداد السيروتونين الانتقائي SSRIs.

¶ غير متوافر في المملكة المتحدة.

عامي 1957 و 1961 (الشكل 1.19)، وطورت MAOIs من عوامل مُضادة للسَّل حيث لوحظ حينها بأنها ترفع المزاج mood. خلَق الإيميبرامين من الدواء المُضاد للذهان أي كلوربرومازين على نحو مستقل، ووجد أنه يمتلك خصائص مُضادة للاكتئاب بدلاً من خصائصه المُضادة للذهان. تضمن صنف مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات على مدى 25 سنة التالية إلى أكثر من عشرة عوامل ذات شواكل فارماكولوجية متغايرة المنشأ وقد أدت التعديلات الأخرى على بنية الأدوية الثلاثية الحلقات الأصلية إلى ظهور الترازودون كمُضاد

يبنى التصنيف البديل لمُضادات الاكتئاب فقط على آلية الفعل (الشكل 1.19). إنَّ معظم مُضادات الاكتئاب التي تتضمن TCAs, SSRIs والمركبات ذات العلاقة تعد كمثبطات لاسترداد reuptake inhibitors. تعد بعض العوامل الجديدة مثل الترازودون trazadone والميرتازابين mirtazapine على أنها مُحصرات للمستقبلات بينما تعد MAOIs مثبطات إنزيمية.

ظهرت أول مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (إميبرامين imipramine وأميتريبتالين amitriptyline) و MAOIs بين



الأصناف الرئيسية للأدوية ضمن الصندوق boxed، تمثل الحقول المظلمة المجموعات الثلاثة الرئيسية المضادة للاكتئاب: الثلاثية الحلقات (TCAs)، ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) ومثبطات أوكسيداز أحادي الأمين.

المركبات الجديدة تركت دون تأطير،

NaRI - مثبط استرداد النورأدرينالين،

SNRI - مثبط استرداد النورأدرينالين والسيروتونين،

RIMA - مثبط قابل للعكس للأوكسيداز أحادي الأمين،

* ميانسيرين Mianserin: نادر الاستعمال بسبب مشاركته مع فقر الدم اللاتنسجي.

** نيفازودون Nefazodone: مثبط استرداد ومُحصِر للمستقبلات.

الشكل 1.19: مخطط مجريات تطوير الأدوية المضادة للاكتئاب وتصنيفها حسب آلية الفعل.

آلية الفعل Mechanism of action

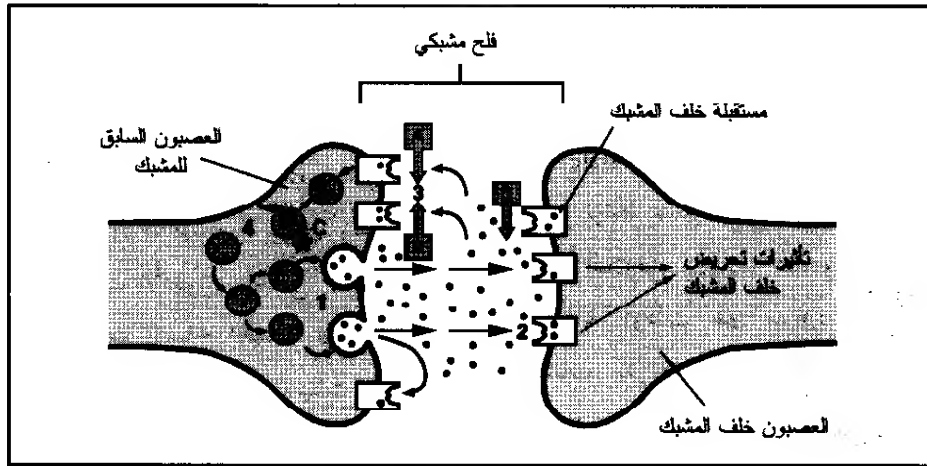
للاكتئاب (متميز فارماكولوجياً).

فرضية أحادي الأمين *monoamine hypothesis* تفترض، في الاكتئاب، وجود عَوَز في الناقلين العصبيين النورأدرينالين والسيروتونين في الدماغ الذي يعدّل بتأثير مُضادات الاكتئاب. يمكن للأدوية التي تؤثر في الاكتئاب أن تحوّر تخزين الأمين، أو إطلاق الأمين أو قبضه (الشكل 2.19). يعزز بذلك تركيز الأمينات في النهايات العصبية و/أو المستقبلات خلف المشبك. دُعمت فرضية أحادي الأمين باكتشاف الأمفيتامين *amfetamine* الذي يطلق النورأدرينالين والدوبامين قبل المشبك من مخازنها ويمنع من استردادها، ويملك الأمفيتامين تأثيراً مُضاداً للاكتئاب ضعيفاً، بينما

وصل صنف جديد بالكامل من مُضادات الاكتئاب مع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs في عام 1980، أولاً الفلافوكسامين *fluvoxamine* ثم تبعه مباشرة الفلوكسيتين *fluoxetine* (بروزاك Prozac). ولقد شكل صنف SSRI نصف وصفات مُضادات الاكتئاب في المملكة المتحدة في خلال عشر سنوات. وكانت التطورات الأخرى في تطوير مُضادات الاكتئاب بمركبات مبتكرة *novel compounds* مثل الفينلافاكسين *venlafaxine* والريوكسيتين *reboxetine* والنيفازودون *nefazodone* والميرتازابين *mirtazapine* ومثبط أوكسيداز أحادي الأمين القابل للعكس أي الموكلوبيميدي *moclobemide*.

clomipramine لإحصار استرداد السيروتونين أكثر من النورأدرينالين. يستطيع المركب الجديد الفينلافاكسين venlafaxine ممارسة تثبيط قوي لاسترداد كلا الناقلين، يظهر النشاط النورأدريناليني بجرعات أكثر من 200 ميلي غرام/يومياً. يسبب الميرتازابين أيضاً زيادة في الانتقال العصبي النورأدريني والسيروتونيني، من خلال مُناهضة المُستقبلات الذاتية - ألفا- قبل السابقة للمشبك (المُستقبلات التي تتوسط الارتجاع السلبى لإطلاق الناقل، أي، نظام ارتجاع ذاتي التثبيط autoinhibitory feedback system). يمتلك نيفازودون nefazodone خصائص مثبطة ضعيفة لاسترداد السيروتونين ويمتلك كذلك تأثيرات مُناهضة معقدة رئيسية على مُستقبلات السيروتونين خلف المشبك، تتشارك هذه الخاصة مع الترازودون trazodone.

الريزيربين reserpine وهو العامل الخافض لضغط الدم يمنع تخزين النورأدرينالين الطبيعي مما يسبب الاكتئاب، كما يفعل النفاذ التحريبي لطليعة السيروتونين أي تريبتوفان tryptophan. لقد وُضحت أهمية السيروتونين باكتشاف إمكانية تعرض المرضى المكتئبين للتنظيم النازل down regulation لبعض مُستقبلات السيروتونين خلف المشبكة. تفعل مثبطات استرداد السيروتونين النوعية كما يدل عليها اسمها على نحو سائد بجمع استرداد السيروتونين وتمتلك تأثيرات محدودة أكثر على استرداد النورأدرينالين. تثبط مُضادات الاكتئاب الفلثائية الحلقات عموماً استرداد النورأدرينالين، ولكن كثيراً ما تختلف تأثيراتها على استرداد السيروتونين؛ يمتلك الديسبرامين desipramine والبروتريبتلين protriptyline فرصة أقل لرفع تراكيز السيروتونين، بينما يميل الكلوميبرامين



العمليات الفيزيولوجية في المشبك:

1. عندما تصل الإشارة الكهربائية إلى المطراف قبل المشبكي، تندمج الحويصلات الأمينية قبل المشبكية في الغشاء العصبوني وتطلق محتوياتها في الفج المشبكي synaptic cleft.
2. ترتبط الأمينات في الفج المشبكي بالمُستقبلات خلف المشبك وتسبب استجابة مشبكية.
3. قد تنزع الأمينات من الفج المشبكي باستردادها إلى العصبون السابق للمشبك.
4. يحلل إنزيم أوكسيداز أحادي الأمين الأمينات السابقة للمشبك. تأثيرات مُضادات الاكتئاب:
 - A. تمنع ثلاثيات الحلقات الاسترداد السابق للمشبك للأمينات: النورأدرينالين والسيروتونين.
 - B. تحصر SSRIs على نحو سائد استرداد السيروتونين.
 - C. تنقص MAOIs من نشاط أوكسيداز أحادي الأمين الذي يعطل الأمينات السابقة للمشبك (تاركة بذلك أمينات أكثر لتتطلق في الفج المشبكي).
 - D. تحصر بعض مُضادات الاكتئاب (نيفازودون nefazodone) المُستقبلات خلف المشبك مباشرة.

الشكل 2.19: آلية فعل الأدوية المُضادة للاكتئاب في المشبك synapse.

الكظري HPA.

لقد اكتشف بأن الأدوية التي تمتلك أفعالاً شبيهة مع أفعال مُضادات الاكتئاب لها استعمالات أخرى. إذ يثبط الأمفيوتامون (البوبروبيون) bupropion استرداد الدوبامين والنورأدرينالين، وكان قد طور أصلاً واستعمل كمُضاد للاكتئاب، ويستعمل الآن للمساعدة في إيقاف التدخين (راجع الفصل 10). يعد السيوترامين، المرخص كعامل مقهّم مفقود للشهية مبطناً لاسترداد السيروتونين والنورأدرينالين (راجع الفصل 35). على الرغم من تشابه فعل السيوترامين sibutramine مع الفينيلفاكسين venlafaxine، وعلى الرغم من بينة تأثيره المُضاد للاكتئاب من خلال الدراسات على الحيوان، لم يعترف به حتى الآن كدواء فعال في الاكتئاب.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

إن مُضادات الاكتئاب المدونة في (الجدول 1.19) جيدة الامتصاص عموماً بعد إعطائها الفموي. يظهر تراكيز الحالة الثابتة Steady-state لمركبات TCAs اختلافات فردية كبيرة ولكنها ترتبط بتأثيرها العلاجي. قد يكون من المفيد قياس التركيز البلازمي ولاسيما عند وجود ثمة فشل ظاهري في الاستجابة (وذلك غير متوافر غالباً). تعطل مُضادات الاكتئاب بدرجة رئيسية بالاستقلاب الكبدي بإنزيمات السيتوكروم P450 (راجع الفصل 7). استُعرف العديد من النظائر الإنزيمية isoenzymes وأهمها في استقلاب مُضادات الاكتئاب السيتوكروم P450، CYP 2D6 (الجدول A2.19) والسيتوكروم CYP3A4 (الجدول B2.19). وتضمن الإنزيمات الهامة الأخرى الـ P450: CYP 1A2 يتبُط بواسطة SSRI فلوفوكسامين، ويحرض بتدخين السجارة، تتضمن الركائز substrates الكافيين caffeine ومُضادات الدُهان اللاعلاجية أي كلوزابين clozapine والأولانزابين olanzapine ومجموعة CYP 2C (تثبط بالفلوفوكسامين والفلوكستين، المكتنفة في تعطيل الموكلوبيميد). يستطيع العديد من إنزيمات CYP بواسطة الخطوة الاستقلابية نفسها أحياناً. فمثلاً تستطيع ستة نظائر إنزيمية والتي تتضمن CYP 2D6،

تزيد مشطبات أوكسيداز أحادي الأمين MAOIs من توافر النورأدرينالين والسيروتونين، يمنع تحزهما بإنزيم أوكسيداز أحادي الأمين النمط A في النهاية السابقة للمشبك. ترتبط مشطبات أوكسيداز أحادي الأمين القديمة أي الفينيلزين phenelzine والترانيلسيبرومين tranylcypromine والإيزوكربوكسايدز isocarboxazid على نحو غير عكوس مع إنزيم أوكسيداز أحادي الأمين فتشكل روابط (تساهمية covalent). يصبح الإنزيم غير فعال على نحو دائم، ويمكن أن يرمم النشاط الاستقلابي للأمين فقط بإنتاج الإنزيم الطازج الذي يحتاج لأسابيع. ولذا تدعى MAOIs أدوية اضرب واهرب hit and run، حيث تدوم تأثيراتها أطول من اكتشاف وجودها في الجسم.

ولكن كيف تنتج هذه التبدلات في مستويات الناقل لأحادي الأمين ارتفاعاً في المزاج؟ ينتج ارتفاع تراكيز الناقل العصبي تبدلات فورية (مباشرة) في تنشيط المُستقبل خلف المشبك، مما يؤدي إلى تبدلات في أنظمة الرسائل الثاني (داخل الخلايا) وإلى تعديل تدريجي في التعبير البروتيني الخلوي. تزيد مُضادات الاكتئاب من بروتين ربط عنصر الاستجابة لأحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP الذي يكتنف بدوره تنظيم انتساخ الجينات genes التي تؤثر على البقاء survival، وتتضمن البروتينات الأخرى: العامل المشتق التغذوي العصبي الدماغي (BDNF) الذي يمارس تأثيراته على النمو العصبي. يدعم دور BDNF في الاكتئاب بملاحظة أن الكرب ينقص ويضعف تخلق النسيج العصبي neurogenesis.

بينما تكون فرضية أحادي الأمين مفهومة، لكن الحقيقة هي وجود فرط تبسيط oversimplification للصورة المعقدة. تتضمن الأنظمة الأخرى المتورطة في سببيات aetiology الاكتئاب (والتي تقدم أهدافاً محتملة للمعالجة الدوائية) المحور الوطائي النخامي الدرقي، والمحور الوطائي النخامي الكظري. وقد اكتشف أن 50% من المصابين بالاكتئاب لديهم ارتفاع تراكيز كورتيزول البلازما مما يدل على أن الاكتئاب يترابط مع ازدياد سوق المحور الوطائي النخامي

3A4 و 2C9 أن توسط إزالة المثيلة desmethylation من SSRI سيرترالين إلى مستقبلاته الرئيسية.

الجدول A2.19: الأدوية النفسية التأثير (وبقية الأدوية المشتقة) المعروفة كركائز CYP 2D6 ومثبطات.		
مثبطات CYP 2D6		
مضادات الاكتئاب	باروكستين	Paroxetine
فلوكستين	Fluoxetine	
ركائز CYP 2A6		
مضادات الاكتئاب	باروكستين	Paroxetine
فلوكستين	Fluoxetine	
ميثالوبرام	Citalopram	
سيرترالين	Sertraline	
فينلافاكسين	Venlafaxine*	
أميتريبتيلين	Amitriptyline	
كلوميرامين	Clomipramine	
ديسبرامين	Desipramine	
إمپرامين	Imipramine	
نورتريبتيلين	Nortriptyline	
مضادات الألم	Chlorpromazine	
هالوبيريدول	Haloperidol	
ثيوريدازين	Thioridazine	
زوكلوپينثيكسول	Zuclopenthixol	
بيرفينازين	Perphenazine	
ريسبيريدون	Risperidone	
إيثيل مورفين	Ethyl Morphine	
تينامفيتامين	Tenamfetamine	
إيكستاسي ('Ecstasy')		
بوبروبيون	Bupropion	
بلوكار β-blocker		
بروبانولول	Propanolol	
ميتهوبرولول	Metoprolol	
تيمولول	Timolol	
بوفارالول	Bufaralol	

الركيزة هي مادة تعمل وتؤثر في الإنزيم. الإنزيم المحرّض يجعل استقلال الأدوية الموصوفة المشاركة النسي تكون ركائز للإنزيم نفسه، منقصة تأثيراتها. الإنزيم المثبط يؤخر استقلال الأدوية الموصوفة المشاركة فيزيد تأثيراتها (انظر الفصل 7، الاستقلاب). وإن السافس بين الأدوية النسي تكون ركائز الإنزيم نفسه قد يتأخر استقلالها ويزداد التركيز البلازمي وتتميز التأثيرات العلاجية والتأثيرات الضائرة.

* يكتف CYP 2D6 فقط في تعطيل الفينلافاكسين إلى مستقبل فعال وتمتد مقتضيات تأثر 2D6 محدودة الأهمية.

الجدول B2.19: الأدوية النفسية التأثير (وأخرى منتقاة) معروفة كركائز CYP 3A4، مثبطات ومحرّضات.		
مثبطات CYP 3A4		
مضادات الاكتئاب	نيفازودون	Nefazodone
فلوكستين	Fluoxetine	
أدوية أخرى	سيميتيدين	Cimetidine
إريثروميسين	Erythromycin	
كيونازول	Ketoconazole	
وعصارة غريغروت (and grapefruit juice)		
ركائز CYP 3A4		
مضادات الاكتئاب	مزيلات القلق، منومات	متفرقات
فلوكستين	ألبرازولام	Buprenorphine
سيرترالين	بوسپيرو	Carbamazepine
أميتريبتيلين	ديازيبام	Cortisol
إمپرامين	ميدازولام	Dexamethasone
نورتريبتيلين	تريازولام	Methadone
ترازودون*	زوبيكلون	Testosterone
هالوبيريدول	هالوبيريدول	Calcium channel blockers
كوينتياپين	Quetiapine	Nifedipine
سيرتيندول	Sertindole	Amlodipine
أدوية أخرى	أميودارون	Omeprazole
أوميبرازول	أوميبرازول	Oral contraceptives
موانع الحمل الفموية	سيمفاستاتين	Simvastatin
محرّضات CYP 3A4		
مضادات الاكتئاب	مضادات الاكتئاب	St. John's Wort
عشبة القديس جون		
كاربامازيبين	فينوباربیتال	Phenobarbital
فينتوين	فينتوين	Phenytoin

* mCYP المستقلب الفعال للترازودون، هو ركيزة CYP 2D6، تلاحظ التأثيرات غير المرغوبة بإعطاء الترازودون بالتزامن مع مثبطات 2D6 النسي تتضمن الفلوكستين وباروكستين.

الحديثة.

- قد تكون MAOIs القديمة (مثل فينيلزين *phenelzine*) أكثر فعالية من باقي الأصناف في الاكتئاب اللانمذجي، وهو شكل من العلة المكتبة حيث يحتفظ بتفاعلية المراز، وقد يكون نقص الطاقة شديداً، وتكون الملامح البيولوجية متناقضة مع المتلازمة الطبيعية، مثل زيادة النوم والشهية وكسب الوزن.
- تروحي البينة بأن المرضى الذين أدخلوا للمستشفى باكتئاب وخيم، تكون لديهم أصناف TCAs (أيضاً *venlafaxine*) أكثر فعالية بقليل من MAOIs وكذلك SSRIs.

الانتقاء SELECTION

يجب انتقاء مُضاد الاكتئاب ليوافق متطلبات المرضى الفردية، مثل حاجتهم للتأثير المهدئ أو احتساب التأثيرات المُسكارينية (ولاسيما عند المسنين). يستند الاختيار في غياب العوامل الخاصة إلى التحمل والسلامة في الجرعة المفرطة وإمكانية الوصول إلى الجرعة الفعالة. تعد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية *SSRIs*; *lofepramine*, *mirazapine*, *nefazodone*, *reboxetine* and *venlafaxine* أبرز ما ينجز هذه الاحتياجات وأفضلها.

طرز الاستعمال MODE OF USE

يغيب فعل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TCAs في تحسين المراز بالأسبوعين الأولين من المعالجة، ويستغرق 4 أسابيع على الأقل ليكون تجربة كافية. تلاحظ الاستجابة الصغرى خلال هذه الفترة. ولكن يفضل أن تمتد التجربة حتى 6 أسابيع لمشاهدة أي منفعة أخرى يمكن تحصيلها. قد يعاني المرضى بدرجة متباينة من تأثيرات غير مرغوبة للدواء مباشرة بعد البدء بالمعالجة (ويجب تحذيرهم) ولكن غالباً ما تتناقص مثل هذه الأعراض مع الزمن. تعابر جرعة البدء المتحملة عموماً مثلاً: أميتريبتيلين 30 - 75 ميلي غرام/ يومياً (25 - 50 ميلي غرام/يوم من الأميبرامين)، مع زيادة أسبوعية لتمييز الجرعة العلاجية الأدنى التي عادة ما تكون حوالي 125 ميلي غرام/ يومياً (140 ميلي غرام/ يوم من أجل

ينتج العديد من هذه الأدوية مُستقلبات فعالة تطيل فعلها (مثل الفلوكسيتين *fluoxetine* الذي يستقلب إلى نورفلوكسيتين عمره النصفى 200 ساعة). تعد المنتجات الاستقلابية لبعض مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات مُضادة للاكتئاب بحد ذاتها، مثالها: النورتريبتيلين (من الأميتريبتيلين)، والديسبيرامين (من اللوفيرامين) والإميرامين (من الكلوميبرامين). يتراوح العمر النصفى لمُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات بحال 15 ساعة (إميرامين *Imipramine*) إلى 100 ساعة (بروتريبتيلين *protriptyline*)، ويتراوح العمر النصفى لمُثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية 15 ساعة (فلوفوكسامين) و72 ساعة (فلوكسيتين).

يملك حوالي 7% من السكان القوقازيين *Caucasian* نشاطاً إنزيمياً محدود جداً للـ *CYP 2D6*. وتبين أن الجرعات المعيارية لذوي الاستقلاب الضعيف لمُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات غير قابلة للحمل، ولهذا فيتم غالباً البدء بجرعة منخفضة جداً. إذا تم تحمل الدواء، فقد تثبت مقياس التركزب البلازمي الشك بأن المريض مُستقلب ضعيف *poor metabolisers*.

النجاعة العلاجية THERAPEUTIC EFICACY

يجب أن يستجيب للأدوية المُضادة للاكتئاب المقدمة والموصوفة بجرعة كافية والتي تؤخذ بانتظام، حوالي 70% - 60 من المصابين باكتئاب معتدل إلى وخيم خلال 3 - 4 أسابيع. لقد أظهر تحليل ميتا *Meta-analyses* بينة صغيرة بأن أي دواء خاص أو صنف مُضاد للاكتئاب هو أنجح من الأدوية أو الأصناف الأخرى، ولكن ثمة أربعة استثناءات لهذا البيان العام.

- تروحي التجارب الصغيرة بأن جرعة عالية من عامل SNRI الفينلافاكسين *venlafaxine* (أكثر من 150% ميلي غرام/ يوم) قد تملك نجاعة أكثر من باقي مُضادات الاكتئاب.
- يظهر بأن الأميتريبتيلين *Amitriptyline* أكثر فعالية بقليل من باقي TCAs وأيضاً SSRIs ولكن هذه الميزة تكون منقوصة بسبب تحمله الضعيف (العسير) نسبياً مقارنة مع العوامل

تبديل مُضادات الاكتئاب وإيقافها

CHANGING AND STOPPING ANTIDEPRESSANTS

عندما يفشل مُضاد الاكتئاب من خلال نقص نجاعته على الرغم من التجربة الكافية أو نتيجة التأثيرات الجانبية غير المقبولة، يُنصح عموماً باللجوء إلى صنف مختلف. يعد من المنطقي عند المريض الذي لا يستجيب لدواء SSRI محاولة استعمال TCAs أو مركب حديث مثل venlafaxine أو reboxetine أو mirtazapine. قد تسبب هذه الخيارات زيادة في النورأدرينالين المشبكي أكثر من SSRI غير الفعال. ثمة بينة توحى بأن المرضى الذين يفشلون في الاستجابة لدواء SSRI قد يستجيبوا لدواء مختلف ضمن الصنف نفسه، وهذا أسلوب يكون مفيداً على نحو خاص عندما تكون الأصناف الأخرى المضادة للاكتئاب غير ناجحة سابقاً أو ممنوعة الاستعمال أو تمتلك ميزات غير مرغوبة للطبيب أو المريض. مثلاً المريض الذي يتحسس لاحتجاب زيادة الوزن قد يفضل أن يجرب SSRI مرة ثانية بعد الفشل البدئي بدلاً من التحول إلى TCAs أو MAOIs لأن هذين الصنفين يعدان سبباً شائعاً لزيادة الوزن. قد يفيد أيضاً الوعي للفروق بين الأدوية ضمن الصنف الواحد فمثلاً قد تكون تأثيرات الكلوميبرامين clomipramine المفترزة للسيروتونين أكبر من الثلاثية الحلقات الأخرى، مفضلة عند المريض الذي لا يستطيع تحمل أي صنف دوائي آخر.

عند التبديل When changing بين SSRIs و/أو TCAs يجب أن تنقص الجرعات بالتدرج على مدى 2 - 4 أسابيع. عندما يدخل دواء جديد فيجب أن يخفف القديم ويزداد الجديد بطريقة تبادلية cross-tapered، أي، تزداد الجرعة تدريجياً بينما ينقص الدواء البديل. يجب تدبير التبديل إلى MAOIs أو استيعاده بحذر شديد نتيجة أخطار التأثير بين أصناف مُضادات الاكتئاب. لذا لا يمكن إدخال MAOIs خلال أسبوعين من إيقاف الباروكستين paroxetine أو السيرترالين أو الثلاثي الحلقات (3 أسابيع من أجل الامبيبرامين والكلوميبرامين مع التراينلسيرومين وهو خطر بصفة خاصة)، وحتى بعد 5 أسابيع من إيقاف الفلوفوكستين، لأن مستقبله الفعال يمتلك عمراً نصفياً طويلاً جداً (9 أيام). يجب

لوفيرامين) فينقص وقع الأعراض الضائرة قبل تطور درجة التحمل (والمنفعة العلاجية). إن جرعات البدء المنخفضة ذات أهمية خاصة عند المرضى المسنين. عندما يصل الدواء للجرعة العلاجية الأدنى ويستغرق 4 أسابيع عندها فقط يعد اختبار الاستجابة أو عدم الاستجابة كافياً.

يحصل لدى بعض المرضى استجابة أو هدأة بالجرعات تحت العلاجية subtherapeutic doses، لأسباب تتعلق بجراثك الدواء والاستقلاب الفردي، أو طبيعة الاكتئاب المحدودة ذاتياً أو بتأثير الفعل (يعزز بتجربة الآثار الجانبية ويقترح بأن الدواء يجب أن يمتلك بعض الفعل).

مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات TCAs تعطى بجرعات مقسمة أو كجرعة مسائية مفردة للمركبات الأكثر هدئة.

مبطلات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs تمتلك ميزة عن الثلاثية الحلقات ببساطة الإدخال والاستعمال. غالباً ما تكون معايرة الجرعة غير ضرورية إذ إن الجرعة العلاجية الأدنى يمكن تحملها عادة كجرعة بدئية. لا يطلب تقسيم الجرعة وتعطى جرعة مفردة صباحية أو مسائية. توحى البينة بأن المريض الذي يبدأ بالمعالجة بأدوية SSRIs يرجح أن يصل للجرعة الفعالة أكثر من هؤلاء الذين يستعملون TCAs في البداية.

المركبات الجديدة The novel compounds. عادةً ما يتطلب النيفازودون والترازودون معايرة للحصول على الجرعة العلاجية الأدنى وهي على أقل تقدير 200 ميلي غرام/يوم. قد تحدث الاستجابة للروبوكستين والفينلافاكسين والميرتازابين بالجرعة البدئية، ولكن قد يتطلب الأمر زيادة بعض الجرعات عموماً. يرتخص الفينلافاكسين venlafaxine لمعالجة الاكتئاب المقاوم على المعالجة بجرعة تدرجية من 75 إلى 375 ميلي غرام/يوم. ثمة حاجة لمعايرة الجرعة عندما تستعمل MAOIs على الرغم من أن جرعات البدء الموصى بها (الفينيلزين phene-azine 15 ميلي غرام/ثلاث مرات يومياً) قد تكون فعالة على نحو غير مشابه للأصناف الدوائية الأخرى، يوصى بعد الاستجابة إنقاص الجرعة إلى جرعة المداومة maintenance dose.

للمزاج *mood stabilizer lithium*. قد يكون الليثيوم فعالاً حقاً كمعالجة أحادية في الاكتئاب ولكنه لا يفضل بسبب شاكلة تأثيره الضائر والحاجة لرصد تركيزه البلازمي. إن وصفه بتوليفة مع مُضادات الاكتئاب النسي فشلت في إحداث الهدأة أكثر عادة، وتوحي البيئة بأن ما يقارب 50% من المرضى الذين لا يستجيبون لمُضادات الاكتئاب المعيارية يمكن أن يستجيبوا بإضافة الليثيوم. تتطلب إضافة الليثيوم معايرة التركيز البلازمي بحرص للوصول للمجال العلاجي مع تحقق دوري بعد ذلك ومراقبة السمية.

الهرمونات الدرقية Thyroid hormones تساعد أيضاً الفعل المضاد للاكتئاب. ويعتقد أن توليفة ثلاثي يودوثيرونين (T_3) و TCAs تكون أكثر فعالية. (ولكن قد تزداد تأثيرات لوفيرامين lofepramine بالليفوثيروكسين إلى مدى يتطلب اجتناب الإعطاء المشترك لهما). قد يزيد أيضاً الحمض الأميني المصاوغ ل-تريبتوفان *L-tryptophan* طليعة السيروتونين، ولكن يجب تقييد مثل هذا الاستعمال بالاختصاصيين في المستشفى، الذين ينبغي لهم رصد الوظيفة الدموية hematological (تشارك مع كثرة اليوزينيات ومتلازمة الألم العضلي على الرغم من أن هذا قد ينجم عن شائبة impurity بدلاً من التريبتوفان المياسر *L-tryptophan* نفسه). قد تساعد مُحَصِّرة المستقبلات B الأدرينية، أي البيندولول *pindolol* على زيادة فعل SSRIs. قد يفعل البيندولول بالارتباط مع المستقبلات الذاتية السيروتونية وبذلك يتداخل بآلية استتبابية homeostatic تعمل على إنقاص تراكيز السيروتونين بعد الارتفاع الأولي بفعل SSRIs.

لا تعدُّ استراتيجيات الزيادة هذه مثالية، إذ يتطلب ذلك رصد البلازما (الليثيوم، تريبتوفان، T_3) أو تعريض المريض لسمية محتملة (ليثيوم، تريبتوفان) أو امتلاك فقط بيئة معتدلة مبنية على النجاعة (ثلاثي يودوثيرونين، بيندولول).

استطبائات أخرى لمُضادات الاكتئاب

OTHER INDICATIONS FOR ANTIDEPRESSANTS

قد تنفع مُضادات الاكتئاب في معظم أشكال اضطراب

بأسلوب مشابه عدم إدخال TCAs و SSRIs حتى بعد - 3 أسابيع من إيقاف MAOI (لأنها مضطبات عكوسة، انظر آنفاً). إن استعمال moclobomide وهو مثبط أو أكسيداز أحادي الأمين لا يتطلب فترة غسل washout.

عندما تحصل الهدأة عند المريض When a patient achieves remission يجب أن يستمر مُضاد الاكتئاب لمدة 9 أشهر على الأقل بالجرعة التي أعادت المزاج لطبيعته. يترابط إنقاص الجرعة المبسر أو سحب الجرعة مع ازدياد اختطار النكس. في الحالات التي يحدث فيها ثلاث نوب أو أكثر من نوب الاكتئاب، توحي البيئة بأن الاستمرار المديد لمُضاد الاكتئاب يقدم تحسناً من نكس آخر محتم في السنوات الثلاثة التالية.

عند إيقاف استعمال When ceasing use مُضاد الاكتئاب يجب أن ينقص على مدى 6 أسابيع لتجنب متلازمة الانقطاع (تضمن الأعراض: القلق، والهياج، والغثيان، وتأرجح المزاج). يتصاحب انقطاع SSRIs والفينلافاكسين *venlafaxine* إضافة لما سبق مع الدوخة، والإحساس الشبيه بالصدمة الكهربائية والمذل. وربما تسبب الأدوية القصيرة الأمد التي لا تملك مستقبلات فعالة مثل هذه المشاكل، يترابط الباروكسيتين *paroxetine* بصفة خاصة مع أعراض السحب الوخيم الذي يتضمن الأحلام السيئة، والمذل والدوخة (التي قد تشخص على نحو خاطئ بأنها التهاب التيه labyrinthitis).

الازدياد AUGMENTATION

يستعمل الازدياد لتعزيز تأثيرات مُضادات الاكتئاب المعيارية، مثل إضافة دواء إلى آخر، عندما يفضل دواءان أو أكثر في تخفيف الأعراض الاكتئابية على الرغم من المعالجة بجرعة كافية ولزمن كافٍ. لقد قدمت النجاعة العلاجية للعوامل الجديدة مثل *venlafaxine* للأطباء السريريين خيارات أخرى حيث يميلون الآن لاستعمالها قبل الازدياد augmentation ولكن قد تستعمل للمتابعة.

يعد الازدياد شائعاً باستعمال كربونات الليثيوم المثبتة

المرضى مثل الشخص المكتئب بدرجة واضحة ولديه طراز مزق من النوم أو الهياج الواضح.

لا بد من تذكر وجود تغيرية كبيرة في شاكلة التأثير الضائر بين مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات. إذ يسبب الإيمبرامين والليفيرمين تركبناً خفيفاً نسبياً، وبترباط الليفيرامين مع تأثيرات خفيفة مضادة للمسكارين (ولكن يمنع استعماله عند المصابين بمرض كبدي وخيم).

الجرعة المفرطة **Overdose**. يعد الاكتئاب عامل اختطار لكل من الانتحار التظاهري **parasuicide** والانتحار التام. ويشيع استعمال مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (TCAs) عند الذين يتعملون أذى أنفسهم. يمتلك الدوثييين **Dothiepin** (*dosulepin*) والأميتريبتيلين سمية خاصة بفرط الجرعة إذ أنهما مسؤولان عن 300 وفاة في المملكة المتحدة كل سنة على الرغم من توافر العديد من مضادات الاكتئاب البديلة. بينما تكون الوفاة من فرط جرعة الليفيرامين **lofepramine** أقل بحوالي 15 مرة، ويشغل الكلوميبرامين **clomipramine** والإيمبرامين مواضع متوسطة.

الملامح السريرية **Clinical features** لفرط الجرعة تعكس فارماكلوجية مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات. ينجم عن التأثيرات المضادة للمسكارين جلد جاف دافئ ناجم عن توسيع الأوعية، وتثبيط التعرق، تنعيم الرؤية من شلل المطابقة، توسع الحدقة واحتباس بولي.

يتبدل الوعي ويخمد التنفس وقد يتطور انخفاض الحرارة. تتضمن العلامات العصبية فرط المنعكسات، والرمع العضلي **myoclonus** والحول المبتعد. قد تترافق استجابة أحصص القدم الباسطة بدرجة قليلة من اعتلال الوعي وتقدم نطاقاً لتشخيص التخليط، كما في الضرر البنيوي للدماغ. تحدث الاختلاجات عند نسبة من المرضى، وتحدث الهلاوس والهذيان خلال استعادة الوعي، التي غالباً ما تترافق مع سحب غطاء الفراش.

يعد تسرع القلب الجيبي ملمحاً شائعاً (ينتج عن حصار مبهمي) ولكن تترافق شذوذات التوصيل القلبي مع تسمم معتدل إلى وخيم، وقد تسبق اضطرابات النظم التسرعية أو

القلق التي تشمل اضطراب الهلع والقلق المتعمم، واضطراب الكرب التالي للرضح، واضطراب الوسواس القهري والرهاب الاجتماعي (انظر لاحقاً).

تعد SSRIs فعالة في الحالات الخفيفة من اضطراب الأكل أي التهام العصبي **bulimia nervosa** ولاسيما الفلوكسيتين (تتطلب جرعات أعلى من الاكتئاب). يعد هذا التأثير مستقلاً عن الاكتئاب (الذي قد يوجد) وقد يكتنف فعله على أنظمة النقل بدلاً من تلك المكتنفة تخوير الاكتئاب. يظهر أن مضادات الاكتئاب غير فعالة في القهم العصبي **anorexia nervosa**.

التأثيرات الضائرة **ADVERSE EFFECTS**

لما كانت معظم مضادات الاكتئاب تمتلك نجاعة علاجية متشابهة، فالقرار المتعلق بانتقاء الدواء يستند غالباً إلى شواكل **profiles** التأثير الضائر واحتمال إحداثه للسمية.

مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات

Tricyclic antidepressants (TCAs)

يعد الفعل المضاد للمسكارين التأثير غير المرغوب الشائع والذي يتضمن جفاف الفم الذي يؤهب لنخر الأسنان وتغيم الرؤية وصعوبة المطابقة وارتفاع ضغط باطن العين (قد يورث الزرق **glaucoma**)، وانسداد عنق المثانة (الذي يؤدي لاحتباس بولي عند الذكور المسنين).

قد يعاني المرضى أيضاً من نقص ضغط الدم الوضعي (عبر تثبيط المستقبل ألفا الأدرينية) والتي غالباً ما تكون عاملاً محدداً لاستعمالها عند المسنين وتتداخل مع الوظيفة الجنسية، وكسب الوزن (عبر حصار مستقبلات **H₁** الهستامينية) واستطالة فترة QT مع مخطط كهربية القلب التي تؤهب لاضطراب نظم قلبي ولاسيما بالجرعة المفرطة (ينجم استعمال TCAs بعد احتشاء عضل القلب).

تعد بعض TCAs (ولاسيما التريميبرامين **trimipramine** والأميتريبتيلين) مهدئة بشدة عبر مولفة الأفعال المضادة للهستامين والمحصرة لألفا الأدرينية. وهذا يسبب مشكلات خاصة عند هؤلاء الذين يكتنف حياتهم قيادة السيارات (العربات) أو إنجاز مهمات حاذقة. قد تنفع التهدئة عند بعض

الهستامينية المفعول المشاهدة مع TCAs. لا يرتبط استعمالها مع كسب الوزن، وعلى نحو نقيض تحرض على فقد الوزن عبر التأثيرات المقهمة anorectic. تعد SSRIs مأمونة نسبياً بجرعتها المفرطة.

متلازمة السيروتونين The serotonin syndrome تعدّ نادرة لكنها مضاعفة خطيرة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs، وغالباً ما تؤدي ملامح التلملل والرُعاش والارتعاد shivering والرمع العضلي إلى الاختلاجات، والسبات، والموت. يزداد الاختطار بالإعطاء المشترك مع أدوية تعزز انتقال السيروتونين ولاسيماً MAOIs، ودواء السوماتريبتان sumatriptan المضاد للشقيقة و St. John's Wort.

ملاحظة Note. عند مقارنة SSRIs و TCAs عند المرضى المنقطعين عن العلاج، تظهر معظم تحاليل ميتا meta analyses منفعة قليلة في تفضيل SSRIs. أظهرت المقارنات التي استثنت أدوية TCAs التي تمتلك تأثيرات مضادة للسكارين بارزة (أميتريبتيلين والإيميرامين) منافع هامشية في تفضيل SSRIs أو عدم وجود فرق بين المجموعتين. ولابد من الملاحظة بأنه على الرغم من التأثيرات الضائرة الواضحة، يميل الأميتريبتيلين والإيميرامين للانتقاء على نحو معياري من TCAs مقابل SSRIs التي قورنت معها. يعد lofepramine ثاني أكثر دواء موصوف في المملكة المتحدة، وأحد أدوية TCAs التي تسبب هدنة قليلة، ويمتلك بضع تأثيرات مضادة للسكارين ويعدّ مأموناً مثل SSRIs في جرعته المفرطة؛ وله تمثيل أقل في تحليل ميتا.

المركبات الحديثة Novel compounds

الفينلافاكسين Venlafaxine ينتج بعض التأثيرات غير المرغوبة التي تشبه SSRIs مع معدل وقوع أعلى للغثيان. يعد فرط ضغط الدم الثابت (الناتج عن حصار استرداد النورأدرينالين) مشكلة لدى نسبة مئوية صغيرة عند المرضى بالجرعة العالية؛ يجب رصد ضغط الدم عندما يؤخذ أكثر من 200 ميلي غرام يومياً.

اضطرابات النظم البطيئة. قد ينجم نقص ضغط الدم عن توليفة من اضطراب نظم القلب ونقص قلووية العضلة القلبية وتوسع أوعية الموسعة الوريدية.

تكفي المعالجة الداعمة لمعظم الحالات. يستعمل الفحم المنشط activated charcoal فموياً للوقاية من أي امتصاص آخر من السبيل الهضمي وقد يعطى للمريض الواعي في المنزل قبل نقله للمستشفى. قلماً تحدث الاختلاجات عند تجنب التنبيه غير الضروري، ولكن غالباً ما تسبق النوب الوخيمة والمتواترة اضطرابات النظم وتوقف القلب ويعد كتبها بالديازيبام هاماً. يجب أن يقاوم إجراء معالجة اضطرابات النظم القلبية إذا كان نتاج القلب والإرواء النسيجي كافياً. يعدّ تصحيح نقص التأكسج بالأكسجين والحماض بالتسريب الوريدي ليبيكربونات الصوديوم من التدابير الأولية الملائمة والكافية عادة.

الريوكستين Reboxetine ليس له علاقة ببنوية بالعوامل الثلاثية الحلقات ويفعل على نحو سائد بتثبيط استرداد النورأدرينالين. يُزعج التأثير المضاد للسكارين أقلية من المرضى فقط، قد يحدث نقص ضغط الدم والعنانة عند الذكور، ويعد مأموناً نسبياً في حالة فرط جرعته.

مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

تمتلك مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs مجالاً من التأثيرات غير المرغوبة تتضمن الغثيان والقهم والدوخة والاضطراب المعدي المعوي، والهياج وتعذر الجلوس akathisia (تلمل حركي) واللاإغافية anorgasmia (فشل خيرة هزة الجماع). ولا تسبب التأثير المهدئ المباشر ويعد ذلك ميزة عند المرضى الذين يحتاجون لسياسة العريات. يمكن لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs أن تعرقل (تمزق) غمط النوم مع ازدياد اليقظة والنقص العابر في كمية النوم ذي حركات العينين السريعة REM وازدياد خفاء REM، ولكن يتحسن النوم بالنهاية نتيجة ارتفاع المزاج. لا يسبب هذا الصنف من مضادات الاكتئاب مشكلات نقص الضغط الوضعي، أو التأثيرات المضادة للسكارين أو التأثيرات المضادة

مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد

السيروتونين الانتقائية TCAs and SSRIs

تأثيرات الديناميكية الدوائية Pharmacodynamic

interactions. يسبب العديد من TCAs تهمة لذا فالإعطاء المتزامن مع عوامل مهدئة أخرى مثل المسكنات الأفيونية، ومضادات الحساسية، وحالات القلق، والمنومات والكحول قد تؤدي إلى نعاس مفرط ونيمومة هاربة. قد تمتلك معظم TCAs تأثيرات قلبية غير مرغوبة ولا سيما تطاول فترة QT. يمكن أن ينشأ اختطار مشابه لتطاول QT بالعديد من الأدوية القلبية الوعائية والتي تشمل الأميدارون، والديسوبيراميد، والبروكايناميد، والبروبافينون، والكينيدين، والتيرفينادين، والعوامل النفسية التأثير أيضاً مثل البيموزيد pimozone والسيرتينادول sertinidole والثيوريدازين thioridazine. يعزز استعمالها بتوليفة مع TCAs المعروفة بتطويل QT من اختطار اضطراب النظم البطيني (راجع الفصل 24 من أجل المناقشة). يعتقد أن توليفة الثيوريدازين مع أي من TCAs ذات خطورة خاصة وممنوع استعمالها formally رسمياً. تؤيد TCAs تأثيرات الكاتيكولامينات ومُحاكيات الودي الأخرى ولكن لا تقلد ناهضات مستقبلية بيتا-2 (β_2) المستعملة في الربو. بل إن كميات صغيرة من الأدرينالين أو النورأدرينالين في المُنجات الموضعية السيئة قد تسبب ارتفاعاً خطيراً في ضغط الدم.

قد يسبب كل من TCAs و SSRIs سمية جهازية عصبية مركزية إذا وصفت مع أدوية دوبامينية مثل الايتاكابون entacapone والسيليجلين selegiline (من أجل داء باركنسون). تزيد SSRIs من اختطار السمية (متلازمة السيروتونين) عندما تشترك مع أدوية أخرى التي تنظم نقل السيروتونين للأعلى مثل سوماتريبتان (مُضاد الشقيقة) الذي يناهض $5HT_1$ والسيوترامين وهو الدواء المُضاد للسمنة (راجع الفصل 35).

قد ينفّض ثلاثي الحلقات و SSRIs عتبة الاختلاج ويحدث صعوبة في التحكم في النوبة بالأدوية المضادة للصرع، ويطلق زمن النوبة في المعالجة بالتخليج الكهربائي electroco-

النيفازودون Nefazodone ينقص التأثيرات المضادة للمُسكارين ولكن قد يسبب نقص ضغط الدم الرضمي والانزعاج البطني، ويبدو أنه يحسن جودة النوم ولا يتداخل مع الوظيفة الجنسية.

ميرتازابين Mirtazapine يمتلك منافع إضافية إذ قلّما يترافق مع خلل الوظيفة الجنسية وفي تحسين النوم على نحو مستقل عن المزاج، ولكن يشبه TCAs إذ قد يسبب تهمة غير مرغوبة وكسباً للوزن.

ترازودون Trazodone يمتلك شبيهاً بنيوياً مع TCAs ولكنه قد يفعل كمناهض لمستقبل السيروتونين خلف المشبك postsynaptic، والمستقبل ألفا السابقة للمشبك. ويعد خياراً للمريض عندما يتطلب تهمة ثقيلة. يتميز الترازودون أيضاً بقلّة التأثيرات المضادة للمُسكارين وبأنه مأمون نسبياً في جرعة المفرطة. يجب تحذير الذكور من احتمال القُساح (بقاء الانعاط priapism) (نعوط قضيب مؤلم) يعزى إلى حصار مستقبلات ألفا-1 الأدرينية.

مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين

Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)

تتضمن التأثيرات الضائرة نقص ضغط الدم الوضعي (ولاسيما عند المسنين) والدوخة. وبدرجة أقل شيوفاً الصداع، والهيجية، واللامبالاة، والأرق، والتعب، والرنح، واضطرابات معدية معوية تتضمن جفاف الفم والإمساك، وخلل الوظيفة الجنسية (ولاسيما اللإيغافية)، وتغيم الرؤية، وصعوبة التبول، والتعرق، والوذمة المحيطية، والارتعاش، والتلمل وفرط الحرارة. وقد تزداد الشهية على نحو غير ملائم تسبب كسب الوزن.

التأثيرات INTERACTIONS

يقدم استعمال مُضاد الاكتئاب نطاقاً لا بد من مراعاته للتأثير الضائر مع الأدوية الأخرى عبر آليات ديناميكية دوائية وحرثية دوائية. لذا ينبغي الحذر والتحقق من المصادر النوعية للتأثير غير المرغوبة المحتملة عندما يضاف دواء جديد أو يسرع من قائمة الوصفة التي تحتوي مُضاداً للاكتئاب.

SSRI المضاد للاكتئاب الذي يثبط CYP 3A4 تستدعي عناية خاصة لزيادة جرعات الدواء المدعومة بمراقبة التركيز البلازمي للكريمازيين.

يعد الاكتئاب وفرط ضغط الدم حالتان شائعتان وقد تكون مشاركتهما المرضية حتمية، ويتشارك اضطراب الملح وباتياً مع فرط ضغط الدم. لذلك فإن الوصف المشترك لمُضاد الاكتئاب المثبط الإنزيمي مع مُحصر مُسقبل بيتا β (ميثوبرولول، CYP 2D6) أو مُناهض للكالسيوم (ديلتيازيم، أملوديدين، CYP 3A4) قد يبالغ من التأثير الخافض لضغط الدم.

إن تثبيط الإنزيم P450 بواسطة SSRIs قد يزيد من تأثيرات الكحول والترامادول والميثادون والتيرفينادين (خطر اضطراب نظم القلب) والمُبتَجات من مجموعة كاين caine والثيوفيلين.

مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين

Monoamine oxidase inhibitors (MAOs)

تفاعلات فرط ضغط الدم Hypertensive reactions.

قد يسبب العديد من المواد المُحَاكِية للودي تفاعلات فرط ضغط الدم الخطيرة جداً إذا أخذها المرضى الذين يستعملون مثبطات MAO. يتعرض المرضى الذين يأخذون MAOs لسرعة التأثير لسببين، الأول: إن MAOs تسبب ازدياداً في مخزون الكاتيكولامينات في النهايات العصبية النورأدرينية والدوبامينية، وثمة تأكيد لمُحاكيات الودي التي تفعل مباشرة بإطلاق النورأدرينالين المختزن، الثاني: يحرم المرضى الذين يأخذون MAOs من إنزيم MAO الموجود بكميات كبيرة في جدار الأمعاء والكبد. لذا فإن الإطعام الفموي لمُحاكيات الودي التي سوف تعطل على نحو طبيعي هذا الإنزيم يمكن أن تمتص بكميات أكبر بكثير. لاحظ بأنه لا يتوقع تأكيد وصف الأدرينالين والنورأدرينالين والايذوبرينالين لأن هذه المواد تتخرب بدرجة رئيسية بالكاتيكول - O - ناقلة ميثيل (comt) في الدم والكبد.

أعراض نوب فرط ضغط الدم ومعالجتها Symptoms and treatment of hypertensive crisis تتضمن الأعراض

nvulsive، وتعتقد الحالة أكثر من خلال قدرة الكريمازيين بتحويل (تحويل) استقلاب مُضادات الاكتئاب وتثبيط استقلاب الكريمازيين ببعض مُضادات الاكتئاب.

تأثيرات الحركات الدوائية Pharmacokinetic interactions

يستقلب TCAs و SSRIs بوضوح بإنزيمات السيتوكروم P450 لذا فإن الإضافة أو التبديل أو الإيقاف لمُضادات الاكتئاب في التدبير الدوائي لها عواقب هامة.

تلاحظ التأثيرات المحتملة عبر إنزيمات السيتوكروم P450 CYP 2D6 و CYP3A4 من (الجدولين A2.19 و B2.19). إن توليف الأدوية التي لها الركائز substrates الإنزيمية نفسها يتيح الفرصة للتثبيط التنافسي لاستقلابها مع ارتفاع غير متوقع لتركيزها البلازمي. قد تسبب المثبطات الفعولة مثل فلوكسيتين وباروكسيتين (CYP 2D6) والفلوكسيتين والنيفازودون (CYP 3A4) والفلوفوكسامين (CYP 1A2)، على نحو شبيه، تأثيرات ضائرة بإنقاصها التعطل الاستقلابي للأدوية المشاركة الموصوفة التي تستعمل بجرعات معيارية. كثيراً ما توصف مُضادات الاكتئاب مع مُضادات الدُهان في الدُهان الاكتسابي. قد تمتلك بعض التوليفات نتائج ضائرة غير متوقعة ما لم تضبط الجرعة، مثلاً، paroxetine + thioridazine (CYP2D6)، fluvoxamine + sertindole (CYP 1A2) و (CYP 3AL) fluoxetine + olanzapine ولكن يبدو أن التوليفات الأخرى أقل أهمية مثل fluoxetine + quetiapine (CYP 3A4). يكشف التأثير أهمية محصورة عندما يستعمل زولكوبيبتوكزول zuclopenthixol أسيئات لتهدئة المرضى الدُهانين بسرعة الذين يتلقون كذلك الفلوكسيتين أو الباروكسيتين ومُضاد دُهاني فموي. إن تثبيط استقلاب زولكوبيبتوكزول zuclopenthixol (CYP 2D6) بالفلوكسيتين أو الباروكسيتين وتفاقمه من خلال تنافسه مع مُضاد آخر للدُهان على ركيزة CYP 2D6 قد يجرّض على تهدئة مفرطة خطيرة وخموداً تنفسياً.

بعد الصرع علّة شائعة ومرضاً مشاركاً co-morbid عند المصابين بعلة نفسية مع عجز في التعلم. إن ضرورة مشاركة الكريمازيين المضاد للصرع والمُحرّض للإنزيم CYP 3A4 مع

بدرجة رئيسية، ولكونه مثبط عكوسي تنافسي. بينما تعطل المشطبات غير العكوسة إنزيم MAO ولذلك تستمر في تسببها لتأثير خطير خلال 2 - 5 أسابيع بعد الامتناع حتى تتخلق إنزيمات أخرى أكثر، إن تثبيط MAO العكوس غير تام فيما عدا التراكيز البلازمية الذروية. إن التثبيط التنافسي يتيح للتيرامين إزاحة المثبط من مقره الفعال على إنزيم MAO. لذا تعد تقييدات النظام الغذائي أقل عند المرضى الذين يستعملون moclobemide ولكن ذكرت بعض التقارير تفاعلات حول فرط ضغط الدم.

الأغذية التي قد تسبب نوب فرط الضغط

- تنتج الأطعمة التالية تأثيرات خطيرة رافعة للضغط وهي:
 - الجبن، خاصة الناضج جيداً.
 - الخمر الأحمر (ولاسيما Chianti) وبعض الخمر الأبيض وبعض الجعة (البيرة Beer) عادة ما يكون محتواها قليل من التيرامين.
 - خلاصة الخميرة.
 - بعض مخللات هيرنغ (pickled herrings).
 - قرون الفول المريضة (التي تحتوي الدوبا، طليعة الأدرينالين).
 - الفول السوداني الفائق النضج
 - لحم الطرائد Game
 - الطعام الفاسد
 - الفول الخام المختمر بما فيها صلصة الصويا
 - السجق المختمر (مثل Salami)، معجون القريدس (جمبري).
 - المنكهات والملونات النباتية البروتينية.
- هذه القائمة غير تامة وأي طعام متفكك جزئياً قد يسبب تفاعلاً ويبدو أن الحليب واللبن مأمونان.

التأثيرات مع الأدوية الأخرى Interactions with other drugs

تمة غموض في العديد من التأثيرات التالية، وقد ينجم بعضها عن تثبيط إنزيمات الاستقلاب الدوائية فيما عدا MAO حيث لا تعد MAOIs انتقائية تماماً في أفعالها. تدوم تأثيراتها لأسابيع بعد إيقاف MAOIs. قد تكون التفاعلات خطيرة جداً أو مميتة.

مُضادات الاكتئاب Antidepressants: تمتلك التوليفة مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات احتمالاً لتأثير نوب فرط ضغط الدم التي ترافق بمضاعفة فرط المنعكسات،

الصداع الوخيم المفاجئ النابض مع الخفقان البطيء، والبيغ، والاضطراب الإبصاري، والغثيان، والقيء، وفرط ضغط الدم الوخيم. إذا حدث الصداع دون فرط ضغط الدم فقد يكون ناجماً عن إطلاق الهيستامين. ينجم فرط ضغط الدم عن تضيق الأوعية التالي لتفعيل مُستقبلات ألفا الأدرينية وازدياد نتاج القلب التالي لتفعيل مُستقبلات بيتا الأدرينية. تتشابه الآلية مع فرط ضغط الدم الانتيابي episodic عند المصاب بورم القواتم phaeochromocytoma. إن المعالجة المُرشدة والفعالة هي استعمال مُحصر مُستقبل ألفا الأدرينية (فينتولامين phento-lamine 5 ميلي غرام وريدياً) وقد يضاف لاحقاً مُحصر بيتا في حال تسرع القلب المفرط.

تثقيف المريض Patient education. لا بد من تحذير المريض الذي يأخذ MAOIs بأن لا يستعمل أدوية متاحة بدون وصفة otc (over-the-counter) كما في العديد من العلاجات البسيطة التي تباع مباشرة للعموم مثل مزيلات الاحتقان الأنفي، ومضادات السعال والزكام، التي تحتوي مُحاكيات الودي (إيفيدرين، فينيل بروبا نولامين). يجب أن يعطى المرضى تعليمات حول نظامهم الغذائي وأن يدركوا احتياجهم لاجتناب العديد من الأطعمة التي تحوي كميات كبيرة من مُحاكيات الودي، وأشيعها التيرامين tyramine الذي يفعل بإطلاق النورأدرينالين من مخازنه النسيجية. ومثال ذلك تدرك بروتين الكازين casein، بوساطة الجراثيم المقيحة في الجبنة الناضجة جيداً الذي قد ينتج التيرامين من الحمض الأميني التيروسين، ولذا يستعمل مصطلح تفاعل الجبن cheese reaction لوصف تمريض نوب فرط ضغط الدم بالإعطاء الفموي مُحاكيات الودي (sympathomimetics). إن الأطعمة الفاسدة stale خطيرة لأن الطعام يخضع لانحلال ذاتي أو للتفكك الميكروبي خلال التحضير أو الخزن وقد يحتوي أمينات رافعة للضغط pressor amines ناجمة عن الأحماض الأمينية.

يقدم الموكلوبيميد moclobemide ميزات مزدوجة من انتقائية تثبيط MAO-A حيث يجب اجتناب تفاعل "الجبن" نظرياً وذلك باستبقاء (حفظ) MAO المعوية، وهي MAO-B

المعتدل المنافع المحتملة للعلاج بعشبة القديس جون (*Hypericum perforatum*). لم تُحدد بعد العناصر الفعالة في خلاصة hypericum وكذلك طرز فعلها غير واضح، مع أنه قد افترض العديد من الآليات المعروفة بوجود مُضادات الاكتئاب ولكن ذلك غير مضمون (تثبيط استرداد أحادي الأمين وإنزيم أوكسيد أحادي الأمين بالإضافة إلى تنبيه مُستقبلات حمض الغاما أمينوبوتيريك GABA). لقد أُنجزت العديد من البحوث الأصلية في ألمانيا حول نجاعة عشبة القديس جون حيث قد وطد استعمالها جيداً. لقد أظهرت العديد من المقارنات مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات معدلات مكافئة من الاستجابة ولكن يجب أن تفسر هذه الدراسات بحذر لأن العديد من التجارب فشلت في استعمال تصنيف معياري لأعراض الاكتئاب. يميل المرضى لتلقي معالجة بالأدوية الثلاثية الحلقات بجرعة أدنى من الجرعة العلاجية، وأحياناً يتلقون hypericum بجرعات أعلى من الجرعة المُحبذة الأعظمية من المستحضرات المتوافرة تجارياً. اكتشفت تجربة كبيرة متعددة المراكز بيئة محدودة لمنفعة عشبة القديس جون بالمقارنة مع الغفل placebo في الاكتئاب الرئيسي الهام¹.

ثمة نسبة معينة قليلة من المرضى الذين على الرغم من هذه التحفظات، وبعد أن عُرِضت جميع الحقائق المتوافرة، عبروا عن رغبتهم القوية بتناول عشبة القديس جون، ربما لأنهم يفضلون مركبات مشتقة عشبية أكثر من الطب الاعتيادي conventional medicine. يستحسن عند المرضى المصابين بالاكتئاب الخفيف، وبوجود البيئة، الموافقة على رغبتهم بدلاً من تخريب اعتقادهم العلاجي واختطار وصف مُضاد اكتئاب معياري سوف لن يؤخذ من قبلهم.

يعد استعمال عشبة القديس جون مُعقداً بسبب نقص تقييس standardisation المكونات. يجب أن يُدرك هؤلاء الذين يرغبون بأخذ هذه العشبة بأنها ربما تسبب دوخة وتهدئة واضطراباً معدياً ومعوياً وتخليطاً. تُحرض أيضاً إنزيمات P450

والصمّل وفرط السخونة. قد تحرض توليفات SSRI-MAOI متلازمة السيروتونين المُهددة للحياة. تطبق قواعد (صارمة strict) بخصوص فترات الغسل washout عند تبديل MAOIs مع الأدوية الأخرى (راجع تبديل مُضادات الاكتئاب فيما سبق). نادراً ما توصف MAOIs مع باقي مُضادات الاكتئاب ولأن العديد من التوليفات خطيرة جداً، فإن مثل هذه الممارسة يجب أن يحتفظ بها للاختصاصيين فقط وأن تكون الملاذ الأخير.

المخدرات المسكّنة Narcotic analgesics: قد ينتج عن الإعطاء المتزامن مع البيتيدين الخمود التنفسي، والتلملل وحتى الغيبوبة، ونقص ضغط الدم أو فرطه (قد ينجم عن تثبيطه بنزع المثيلة demethylation الكبدية). يحدث التأثير مع الأفيونيات الأخرى ولكن بدرجة خفيفة. تتضمن الأدوية التي تتأثر بدرجة صغرى مع مثبطات MAO مُضادات الصرع (تخفف عتبة الاختلاج). والأدوية الدوبامينية (مثل selegiline [مثبط MAO B]). قد يسبب خلل الحركة، أما الأدوية الخافضة لضغط الدم والمُضادة للسكري: (ميتفورمين وسلفونيل يورياز، فلها تأثير مؤيد). يجب اجتناب مشاركة أمفيوتانون amfebutanone/بوبروين bupropion (التي تستعمل لتوقيف التدخين)، وسيبوترامين sibutramine (إنقاص الوزن) وناهضات 5HT₁ (الشقيقة). عند استعمال العديد من الأدوية أثناء الجراحة وما حوله، فمن الأفضل سحب مثبطات MAOI قبل أسبوعين إذا كان ذلك ممكناً عملياً.

الجرعة المفرطة Overdose من مثبطات MAOI تسبب هوساً خفيفاً، وغيبوبةً ونقصاً أو فرطاً في ضغط الدم. تستعمل التدابير العامة الملائمة بإعطاء الحد الأدنى للأدوية: أي الكلوربرومازين من أجل التلملل والاستثارة؛ والغيبوتولامين من أجل فرط ضغط الدم، ولا تعطى الأدوية الرافعة للتوتر الوعائي في نقص ضغط الدم، بسبب احتطار فرط ضغط الدم، (استعمل الوضعة والبلازما الممددة للحجم).

عشبة القديس جون ST JOHN'S WORT

يُدرّك العديد من المرضى المصابين بالاكتئاب الخفيف إلى

¹ Shelton R C et al 2000 Effectiveness of St. John's Wort in major depression. A randomized control trial. Journal of the American Medical Association 285: 1978 – 1986

الذهان neuroleptics أو المهدئات الرئيسية major antipsychotics، ولكن تم تبني النسيه tranquillisers حيث ورد منها أكثر من عشرين مركباً إلى السوق خلال السنوات الثلاثين التالية. تصنف حسب البنية الكيميائية (مثل فينوثيازينات phenol-thiazines، بوتيروفينون butyrophenones). تقسم المركبات ضمن مجموعة الفينوثيازينات الكبيرة إلى ثلاثة أنماط على أساس السلسلة الجانبية إذ تمثل هذه السلسلة الجانبية للتنبؤ بشواكل profiles التأثير الضائر (الجدول 3.19).

إن استمرار البحث عن النجاعة الكبيرة والتحمل الأفضل قاد الباحثين والأطباء السريريين إلى إعادة استقصاء كلوزابين clozapine، وهو دواء مرخص أصلاً في الستينيات، ولكن سحب فيما بعد بسبب تأثيراته الدموية الخطيرة. ظهر الكلوزابين ليعرض فعالية عظمى في معالجة الفصام schizophrenia المقاوم، ويمتلك نجاعة ضد الأعراض النفسية السلبية بالإضافة للإيجابية (راجع الجدول 4.19). وقد كان أقل احتمالاً في تسببه للأعراض الحركية خارج الهرمية. جُدد ترخيصه في أوائل التسعينيات مع متطلبات صارمة (محددة strick) لمعايرة الجرعة والرصد الدموي. لقد تنبه الباحثون إلى تجدد الاهتمام بالكلوزابين ونجاعته غير المعتادة وتحمله لأجل اختبار الأدوية المضادة للذهان اللانموزجية.

إن التمييز الأهم للتصنيف المعاصر للأدوية المضادة للذهان هو بين العوامل الكلاسيكية (النموزجية) مثل الكلوربرومازين، والهالوبيريدول، والزوكلوپينيكسول zuclopenthixol، ومضادات الذهان اللانموزجية التي تتضمن الكلوزابين clozapine، والآل الريزيريدون، والأولازابين، والكويتيابين. تعدّ العوامل الأخيرة لانموزجية atypical في طرز فعلها وتأثيرها على حيوانات التجربة (نقص الأعراض الحركية خارج الهرمية عند الجرذان) وشواكل التأثير الضائر. إن تصنيف العوامل اللانموزجية حسب بنيتها الكيميائية ذو قيمة محدودة سريرياً لأنها متغايرة المنشأ جداً. قد يظهر تصنيفها بحسب شواكل ارتباطها بالمستقبلات مع نمو البيئة على الأهمية السريرية لأفعالها على الجمل الناقلات transmitter systems.

(CYP 3A4, CYP 1A2) بدرجة هامة ونتيجة لذلك ينقص التركيز البلازمي والنجاعة العلاجية للوارفارين، وموانع الحمل الفموية، وبعض مضادات الاختلاج، ومضادات الذهان، ومثبطات HIV بروتياز/إنزيم المنتسخة العكسية. قد يسبب الاستعمال المتزامن للتريتوفان مع عشبة القديس جون تأثيرات سيروتونية المفعول تتضمن الغثيان والهيلاج.

المعالجة بالتخليج الكهربى

ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT)

تكتنف المعالجة بالتخليج الكهربى إمرار شحنات كهربية صغيرة عبر الدماغ بتطبيق مساري كهربية electrodes على المناظر الجبهية الصدغية من الفروة بهدف تحريض نوبة توتريّة - رمعية tonic-clonic. إن الإشارة إليها هنا يدل على مكانتها الأساسية في العلاج. تتطلب المعالجة بالتخليج الكهربى ECT من المريض الخضوع إلى التخدير العام. مما يحمل اختطارات صغيرة مكافئة لتلك المترابطة مع التخدير العام في العمليات الجراحية الصغرى. قد تسبب عيوباً deficits في الذاكرة ويكون ذلك عابراً. ولذا ومن أجل السهولة النسيية لاستعمال الأدوية المضادة للاكتئاب، تُذخّر المعالجة بالتخليج الكهربى للعلّة النفسية عندما تكون المعالجات الدوائية غير ناجحة أو عندما تكون فرصة التحسن في المعالجة بالتخليج الكهربى مميزة. قد يظهر ذلك عند المصابين بحالة نفسية خطيرة. على سبيل المثال المريض المكتئب بشدة والذي توقف عن الأكل والشرب. يعدّ التخليج الكهربى المعاصر مأموناً وبديلاً فعالاً عن المعالجة الفارماكولوجية ويبقى الخيار الأولي في الظروف السريرية عندما تكون الاستجابة السريعة مرغوبة، وتكون منقذة للحياة.

الأدوية المضادة للذهان Antipsychotics

التصنيف CLASSIFICATION

اختبرت بالأصل كأدوية مضادة للهستامين ثم اقترحت كمضادات للديدان، ظهر الكلوربرومازين chlorpromazine كمعالجة فعالة من أجل العلّة الذهانية في الخمسينيات 1950s. اصطلح على الأدوية الشبيهة بالكلوربرومازين أصلاً كمضادات

دواعي الاستعمال INDICATIONS

تستعمل الأدوية المضادة للذهان للترقية والعلاج الحاد للعلل الذهانية التي تشمل الفصام schizophrenia والذهان المرتبط مع الاكتئاب والهوس. تمتلك دوراً هاماً أيضاً كبدل أو مساعد للبنزوديازيبينات في تدبير المصاب باضطراب حاد من أجل التهدئة. استعملت مضادات الذهان لمدة قصير في القلق الوخيم ولكن تعطى الآن كملاذ أخير. تمتلك بعض مضادات الذهان تأثيراً مضاداً للاكتئاب يميز قدرتها في معالجة الذهان المترابط مع الاكتئاب ولكن يصعب تبرير استعمالها كمضادات للاكتئاب إذ تتوافر الآن العديد من الخيارات الدوائية لمعالجة الاكتئاب. تبين فائدة مضادات الذهان أيضاً في اضطراب العرة Tic ومتلازمة توريت Tourette ومن أجل السلوك الناكس لإيذاء النفس self-harming.

إن عتبة طلب الاختصاصيين في البدء بمضادات الذهان أقل من البدء بالأدوية المضادة للاكتئاب. يعكس هذا تعقيد تشخيص العلة الذهانية، وإزالتها chronicity، ازدياد احتمال عسرة المطاوعة بدون الدعم الملائم والسمية المحتملة للعوامل المضادة للذهان.

آلية الفعل MECHANISM OF ACTION

شُرحت التأثيرات النافعة تاريخياً للعوامل المضادة للذهان الكلاسيكية بفعلها على سُبُل الدماغ إذ يكون الدوبامين dopamine الناقل العصبي. تتضمن السُّبُل الدوبامينية السيل الألدوبي القمعي tuberoinfundibular pathway (إطلاق معتدل للبرولاكتين من الوطاء)، والسيل السوداني المخطط nigrostriatal pathway (يكتنف التحكم بالحركة وعوزها في داء باركنسون) والسيل الحوفي المتوسط mesolimbic pathway، الذي يحصل من باحة السقيفة البطنية ventro-mental area عبر نواة accumbens إلى القشرة أمام الجبهية prefrontal cortex (الشكل 3.19) (وتكون مفرطة النشاط في العلة الذهانية وفقاً لنظرية الدوبامين في الفصام). استغرقت خمسة أعماط من مستقبلات الدوبامين. يزيد تفعيل مستقبلات D₁ و D₅ من تراكيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cyclic

الجدول 3.19: الأدوية المضادة للذهان.		
مضادات الذهان اللاعلاجية	مضادات الذهان الكلاسيكية	
Atypical antipsychotics	Classical antipsychotics	
كلوزابين Clozapine	فينوثيازينات Phenothiazines	
أولانزابين Olanzapine	النسب Type I	كلوربرومازين Chlorpromazine
كوينياپين Quetiapine		برومازين Promazine
ريزبيريدون Risperidone	النسب Type II	ثيوريدازين Thioridazine [†]
زيبراسيدون Ziprasidone		بروسيازين Pericyazine
أميسولبريد Amisulpride ^{**}	النسب Type III	تريفلوپيرازين Trifluoperazine
زوتيبين Sotepine		بروكلوربيرازين Prochlorperazine
سيرتيندول Sertindole ^{***}		فلوفينازين Fluphenazine
	بوتيروفينون Butyrophenones	هالوبيريدول Haloperidol
		بينيريدول Benperidol
	بدائل Substitute	سليبريد Sulpiride ^{††}
	بنزاميد Benzamide	
	ثيوزانتين Thioxanthines	فلوبنتيكسول Flupentixol
		زوكلوپنثيكول Zuclopenthixol
	أخرى Others	بيموزيد Pimozide
		لوكسابين Loxapine

* لا يوجد نظام تصنيف يميز مضادات الذهان اللاعلاجية. طبقت المصطلحات المبينة (الموسسة) على شواكل profiles الارتباط مع المستقبلات على مجموعات دوائية معينة، مثلاً "لاعلاجية واسعة الطيف" للكلوزابين، والأولانزابين والكوتياپين، بينما وصف الريزبيريدون وزيبراسيدون كمناهضات سروتونين - دوبامين ذات ألفة عالية.

** أميسولبريد وسليبريد ذات علاقة بنوية.

*** يتوافر سيرتيندول فقط على أساس تسمية المريض.

† قيد استقطاب ترخيص ثيوريدازين في عام 2000 بعد ظهور بيئة على سميتها القلبية الوعائية.

‡ تعد بعض النسيجات النيوريدازين والسليبريد من مضادات الاكتئاب اللاعلاجية نتيجة نزعتهما المنخفضة للتسبب في التأثيرات الضائرة خارج الهرمية.

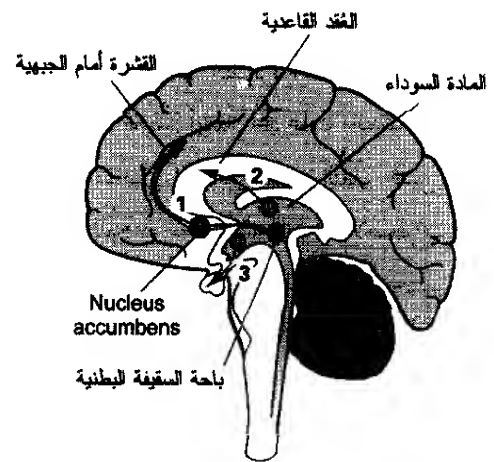
D₁, D₃, D₄، ويحصر مُستقبلات الأسيتيل كولين المُسكارينية، كما تفعل العوامل الكلاسيكية (مثل الثيرويدازين)، قد تنقص هذه الخاصة من المعانة من تأثيرات السبيل خارج الهرمي. يرتبط الكلوزابين بسهولة كمناهض مع مُستقبلات ألفا-2 الأدرينية أكثر من الأدوية الكلاسيكية ويحصر أيضاً مُستقبلات السيروتونين والميسامين (5HT₂ وغيرها).

تختلف الأدوية النفسانية التأثير الجديدة كثيراً في شواكل profiles ارتباطها مع المستقبل. يشابه الأولونزابين والكوييتلين شاكلة الكلوزابين في تأثيراتها العلاجية ويظهر أنهما يشقان من فعلهما مع مُستقبلات وجمل ناقلة مختلفة. تقوم جميع الأدوية اللانموذجية (عدا أميسلبريد) بمناهضة مُستقبلات 5HT₂ أكبر من مُستقبلات D₂ مقارنة مع العوامل الكلاسيكية. يظهر أن الأدوية اللانموذجية التي تناهض مُستقبلات D₂ الدوبامينية تمتلك ألفة عالية للمستقبلات في الجهاز الحوفي المتوسط mesolimbic system (مسببة تأثيراً مضاداً للدُهان) بدلاً من الجهاز السوداوي المخطط (يرتبط مع تأثيرات حركية غير مرغوبة). على نحو متباين مع مضادات الدُهان الكلاسيكية، يشارك الريزيبريدون risperidone الكلوزابين مقدرته على مناهضة المُستقبل ألفا-2 الأدرينية، قد تقدم هذه الخاصة في معالجة الفُصام وقد تشاهد على أنها باحة اهتمام لتطوير أدوية جديدة.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تشابه مضادات الدُهان مع مضادات الاكتئاب، فهي تمتص وتوزع جيداً بعد الإعطاء الفموي. أما في الحالات التي تتطلب تفريجاً سريعاً جداً للأعراض أو السلوك المضطرب فيمكن إنجاز قبط أسرع في البلازما عبر طريق الحقن العضلي. وبالمشاركة مع مضادات الاكتئاب، فإن مضادات الدُهان تستقلب بدرجة رئيسية بنظائر الإنزيم السيوكروم P450 في الكبد مثل (CYP 2D6 risperidone, CYP 3A4 zuclopenthixol (الجدول 19.2a)، (CYP 3A4 sertindole) (الجدول 19.2b)، و cyp 1A2 (clozapine, olanzapine). يعد استقلاب بعض المركبات معقداً (مثل الكلوروبرومازين،

AMP بينما يمتلك تفعيل غطيات D₂, D₃, D₄ تأثيراً مناهضاً. تشارك جميع العوامل المضادة للدُهان الكلاسيكية بقدرتها الكبيرة على إحصار مُستقبلات D₂، ونسبت تأثيراتها في تحسين الدُهان إلى منع تفعيل هذه المُستقبلات. لذا يفترض أن تكون النقيصة الرئيسية في الفُصام هي ازدياد نشاط الدوبامين، الذي قدّم ارتفاعاً في عدد مُستقبلات D₂ الدوبامينية، أو فرط حساسية المُستقبل أو زيادة توافر الدوبامين من أجل تفعيل مُستقبل D₂ من الإنتاج المفرط أو نقص التحريب عبر العوز الإنزيمي.



الشكل 3.19: مقطع سهمي للدماغ يوضح السبل الدوبامينية.

1. السبيل الحوفي المتوسط (مفرط النشاط في العلة الدُهانية وفقاً لفرضية الدوبامين في الفُصام). VTA = باحة السقيفة البطنية.
2. السبيل السوداوي المخطط (يكتنف ضبط الحركة، غير فعال في داء باركنسون ويتشارك مع أعراض حركية خارج السبيل الهرمي).
3. السبيل الأحدوبي القمعي (تبط إطلاق الدوبامين من الوطاء).

يعد الواقع أكثر تعقيداً إذ إن شاكلة profile المُستقبل الترابطية للكلوزابين والعوامل المضادة للدُهان اللانموذجية الجديدة تقترح بأنه ليس من الأساسي حصار مُستقبل D₂ من أجل التأثير المضاد للدُهان. تفعل الأدوية اللانموذجية على العديد من المُستقبلات وتحوّر العديد من تفاعلات الجُمْل الناقلة. يعد الكلوزابين فعالاً كمضاد للدُهان، إذ يمتلك ألفة قليلة للمُستقبل D₂ مقارنة مع الأدوية الكلاسيكية ولكنه يرتبط بشدة مع النميطات subtypes الأخرى للدوبامين مثل

هالوبيريدول) إذ يكتنف أكثر من سبيل رئيسي واحد، يستعمل إنزيمات متعددة من P450 ويؤدي لإنتاج العديد من المستقلبات العاطلة. قد تزداد المستويات البلازمية لمُضاد الذُهان أو تتناقص بالوصف المشترك مع أدوية قد تكون مُثبطات أو مُحرضات أو ركائز لنظير الإنزيم isozyme نفسه. يعد أميسلبريد Amisulpride استثناءً عن القاعدة العامة حيث يطرح من الكليتين دون استقلاب كبدي. تتضمن الأمثلة عن الأعمار النصفية لمُضادات الذُهان ما يلي: كويتياين 7 ساعات، كلوزابين 12 ساعة، هالوبيريدول 18 ساعة، وأولانزين 33 ساعة. تتوافر حقن عضلية مُدخِرة depot إذ يطلق الدواء على مدى 2 - 4 أسابيع.

النجاعة EFFICACY

تُحدد الأعراض في الفُصام على أنها إيجابية وسلبية (الجدول 4.19). بينما يجب أن يقدم الدواء المُضاد للذهان لمعالجة كافية للأعراض الإيجابية التي تتضمن الهلاوس والهذيان. غالباً ما يترك المرضى دون بُرء unresolved من الأعراض السلبية في أقل من 60% من الحالات مثل اللامبالاة apathy وتسطح الوجدان alogia. توحى البيئة بأن الكلوزابين والأدوية اللانموزجية الجديدة تمتلك ميزة هامة عن الأدوية الكلاسيكية ضد الأعراض السلبية. يمتلك الكلوزابين ميزة أخرى عن باقي مُضادات الذُهان سواء الكلاسيكية أم اللانموزجية، بأنه قد يكون فعالاً عندما تفشل مُضادات الذُهان الأخرى المُعطاة بالجرعة الكافية أو عندما تكون غير محتملة.

غالباً ما يستمر الفُصام بمساق مزمن من التُكس والهدأة. ينجح أقل من ربع المرضى الذين يعانون من نوب ذهانية ويشخصون على أنهم مصابون بالفُصام في اجتتاب نوب أخرى. على الرغم من ذلك فإن أخذ مُضادات الذُهان الوقائية تنقص على نحو هام من احتمال التُكس.

طُرز الاستعمال MODE OF USE

لما كانت فاعلية العوامل المُضادة للذهان (علاقة النجاعة العلاجية مع الوزن) تختلف بوضوح بين المركبات، فمن المفيد التفكير بالجرعة الفعالة المُضادة للذهان للعوامل الكلاسيكية

بدلالة مكافئات الكلوربرومارين (راجع الجدول 19 - 5). مثلاً، يمتلك الهالوبيريدول فاعلية عالية نسبية إذ إن 2 - 3 ميلي غرام منه تكافئ 100 ميلي غرام من الكلوربرومارين، بينما يتطلب 200 ميلي غرام من السُلبريد sulpiride (المنخفض الفاعلية) ليعطى التأثير المُضاد للذهان.

يجب أن يبدأ "المرضى السذج neuroleptic naive" تجاه المعالجة المُضادة للذهان (هؤلاء الذين لم يأخذوا سابقاً أي عامل مُضاد للذهان مطلقاً) بالجرعة الأدنى المتاحة، مثلاً 0.5 ميلي غرام يومياً من الهالوبيريدول أو 25 ميلي غرام يومياً من الكلوربرومارين، وكما في حالة المريض الذي يمتلك استعداداً خاصاً للتأثيرات الضائرة ولاسيما الأعراض الحركية خارج الهرمية. تُحبذ أيضاً الجرعات البدئية المحافظة عند المسنين وعند المرضى المصابين بعجز التعلم الذين قد يتطلبوا أدوية مُضادة للذهان لمعالجة الذُهان أو الاضطراب السلوكي الوخيم. يمكن أن تعابر الجرعة على فترات حتى الحصول على التأثير المرغوب في معالجة الأعراض الذهانية، أو تهدئة السلوك المضطرب أو الحصول على تهدئة فعالة. تعتمد الفترات على السياق، وعلى الوضع الملح والاستعمال المسبق لمُضادات الذُهان التي تُعدُّ عوامل تُعجل من المعالجة المُتصاعدة (العلوية). إن القضية الهامة هي أن الذُهان الذي يُترك دون علاج لفترة طويلة تكون نتائجه أقل تشجيعاً، لذا يجب أن تُحرَّض المعالجة الدوائية حالما تسمح فترة التقييم الكافية بتوطيد تشخيص مرحلي.

يُرخَّص لكل عامل مُضاد للذهان بجرعة عظمى، مثلاً حتى 1000 ميلي غرام من الكلوربرومارين/يومياً قد يُعطى بترخيص في المملكة المتحدة. يتطلب وصف الجرعة العظمى المرخصة موافقة الاختصاصي. فيجب عند مشاركة إعطاء اثنين من مُضادات الذُهان، أن لا تزيد الجرعة العظمى المرخصة لبعض المُضادات عن 1000 ميلي غرام من مكافئات الكلوربرومارين/ يومياً يستثنى ذلك عندما تكون تحت إشراف اختصاصي. تعد الجرعة العظمى المرخصة لبعض مُضادات الذُهان أقل من 1000 ميلي غرام من مكافئات الكلوربرومارين/ يومياً. فعلى سبيل المثال تُنقص الجرعة

العظمى المرخصة للثيوريدازين إلى 600 ميلي غرام /يومياً تبعاً للاهتمامات حول السية القلبية الرعائية. لاحظ أنه يجب فحص البلازما ومخطط كهربية القلب عند الإدخال أو لدى زيادة جرعة الثيوريدازين ويجب مشاهدة مخطط كهربية القلب قبل وصف البيموزيد pimozide والسيرتيندول sertindole.

وصف Prescription مضادات الذهان اللائيمودجية يتبع قواعد شبيهة مع قواعد الأدوية الكلاسيكية، إذ نبدأ بجرعات منخفضة عند المرضى السذج بمضادات الذهان. على الرغم من وجود مجال واسع من الجرعات الفعالة للعديد من العوامل الكلاسيكية (مثل الكلوروبرومازين 25 - 1000 ميلي غرام/ يومياً)، فإن العوامل اللائيمودجية تمتلك مجالات ضيقة (الجدول 5.19). إن مضادات الذهان الكلاسيكية مرخصة لتدبير السلوك المضطرب الحاد بالإضافة إلى الفصام، بينما تعد العوامل اللائيمودجية عموماً مرخصة فقط للاستطباب الأخير، على الرغم من أن الريزبيريدون risperidone يعد الأوسع. بين معظم العوامل اللائيمودجية المستعملة في الفصام، فإن من المعتاد معايرة الجرعة لفترة مختصرة بوساطة بروتوكول لتحديد الجرعة العلاجية الأدنى، مثلاً، ديزبيريدون 4 ميلي غرام/ يوم، كويتيامين 300 ميلي غرام/يوم. يستطب ازدياد الجرعة عندما لا تحصل استجابة بعد أسبوعين وقد نكررها حتى الوصول إلى الجرعة العظمى المرخصة.

الكلوزابين Clozapine قد يبدأ به تحت إشراف اختصاصي فقط عندما يفشل دواءان من مضادات الذهان الأخرى بسبب نقص النجاعة أو التأثيرات الضائرة. بالإضافة لذلك إن عدّ الكريات البيضاء أمراً إلزامياً (احتظار ندرة المحبات) وكذلك فحص ضغط الدم (للتأثير المنقص لضغط الدم). يكون المرضى أكثر عرضة لندرة المحبات عند ابتداء المعالجة حيث تحدث 75% من الحالات في الأسابيع 18 الأولى. يجب متابعة جدول معايرة الجرعة بصرامة، يبدأ بالكلوزابين 12.5 ميلي غرام وتنتهي بعد أربعة أسابيع للجرعة العلاجية المستهدفة 450 ميلي غرام يومياً.

استراتيجيات الإعطاء البديل في الاستعمال الحاد للأدوية

المُضادة للذهان

Alternative administration strategies in acute use of antipsychotics

تتوافر بعض مضادات الذهان كحقن داخل العضل عند المرضى غير الراغبين (المتنعين) ابتلاع الأقراص (لأنها شائعة في الذهان والاضطراب السلوكي الوخيم). إن الهالوبيريدول هو الأكثر استعمالاً عند المرضى الداخليين في الأجنحة. (لا يعطى الكلوروبرومازين نتيجة إحداثه لنقص ضغط الدم وتشكل عقيدات جلدية). قد يعطى الأولانزيبين عضلياً في اضطراب السلوك الحاد في الفصام. يقدم هذا الدواء أيضاً على

الجدول 4.19: أعراض الفصام schizophrenia

الأعراض الإيجابية	الأعراض السلبية
هالوس hallucinations، أشيعها السمعية (أصوات) من شخص ثالث، قد يكشف المرضى تهديداً. قد تعطي الأصوات أوامر، وتعد الهالوس الإبصارية نادرة.	يتظاهر تسطح الوجهان بعدم تبدل تعابير الوجه مع نقص التواصل عبر التعبير، اتصال عيني عسير، نقص الاستجابة، بدء حركي نفسي.
ضلالات dilusions، أشيعها الاضطهادية، ظاهرة اللافعالية، تشمل ضلالات أفكار أسطورية عريضة، أفكار إقحامية، أفكار السحب، الدفعات أو الشعور.	حطل النطق alogia: غياب حربي للكلمات يتظاهر سريراً بنقص الكلام التلقائي (عدم الكلام).
السلوك العجيب ويشمل الهياج، وإزالة التثيت الجنسي، سلوك التكرار. ارتداء الملابس الملفتة للنظر وغير الملائمة.	انعدام التلذذ Anhedonia (عدم القدرة على الحصول على اللذة من أي نشاط). والانزعالية (ضيق الاهتمامات واختلال العلاقات).
تتظاهر اضطرابات الأفكار بالفشل في تنظيم الكلام حيث ينسازح عن النقطة (الغابة) (تماسية)، ولا يصل أبداً إلى القصد (النقطة) (إطناب)، ينتقل من موضوع إلى آخر على نحو غير منطقي (ترابط رخو، تفكير الفارس المتحرك)، يكسر فجأة ليتابع موضوعاً لا علاقة له (خروج عن الخط) (انحراف)، أو ينتقل من موضوع إلى آخر على أساس كلمات لها أصوات شبيهة (تلاسن).	اللامبالاة Avolution وتكتنف نقص الطاقة والدافع للعمل، نقص الدافع للمشاركة بأي نشاطات أو ابتداء أي سلوك مباشر الرمي، ونقص النظافة الشخصية.
	مشكلات في الانتباه، تكتنف عدم المقدرة على التركيز على أي قضية أو الانشغال الكامل عن التراميل.

الجدول 5.19: التواتر النسبي للتأثيرات الضائرة الانتقائية للأدوية المضادة للذهان

الدواء	الجرعة المكافئة للكلوربرومازين (ميلي غرام) CPZ Equiv (Dose (mg)	الجرعة العظمى يومياً (ميلي غرام) Max dose (/day)	البنية	تأثيرات خارج هرمية	تأثيرات مضادة للفعل الكوليقي	فرط بروتاكتين الدم	كسب الوزن	سمية قلبية	اختلال دموي	التهبة
الكلاسيكي										
كلوربرومازين Chlorpromazine	100	1000	نمط 1 فينوثيازين	++	++	+++	++	+	+	+++
ثيوريدازين Thioridazine	50	300*	نمط 2 فينوثيازين	+	+++	+++	+++	+++	+	+++
تريفلوبرازين Trifluoperazine	5	50	نمط 3 فينوثيازين	+++	+	+++	++	+	+	+
هالوبريدول Haloperidol	3	30	* بوتيروفينون	+++	+	+++	++	+	+	+
سولبيريد Sulpiride	200	2400	بديل البيتراميد	+	+	+++	+	-	+	-
زوكلوبيثيكسول Zuclopenthixol	25	150	ثيوكرالين	++	++	+++	++	+	+	++
الجرعات الدنيا الفعالة Min eff. (باليوم) Dose (/day)		الجرعة العظمى Max dose (اليومية) (/day)								
اللائموزجي										
كلوزابين** Clozapine	300 mg	900 mg	دييتروديازين	-	+++	-	+++	+	+++	+++
أولانزابين Olanzapine	10 – 5 mg	20 mg	ثينوبيتروديازين	-	++	+	+++	-	+	++
كيتيابين Quetiapine	300 mg	750 mg	دييتروثيازين	-	+	-	+	-	+	+++
ريسبيردون Risperdone	4 mg	16 mg	بيتريسوكسازين	+	+	++	+	-	+	+
أميسولبريد Amisulpride	800 mg ¶	1200 mg	بديل البيتراميد	+	-	++	+	-	+	-

المفتاح الجرعة المكافئة للكلوروبرومازين CPZ. يُعد هذا المفهوم ذا قيمة عند المقارنة بين فعالية مُضادات الالتهاب الكلاسيكية. إن مجالات الجرعة ليست نوعية إذ إنها واسعة كثيراً وعادة تعابير الأدوية من الجرعات البدئية المنخفضة (مثل الكلوروبرومازين 25 ميلي غرام أو مكافئها)، حتى يتم تحصيل التأثير الكافي المضاد للالتهاب أو الوصول إلى الجرعة العظمى. إن الجرعة المكافئة للكلوروبرومازين ذات قيمة قليلة لمُضادات الالتهاب اللائموزجية إذ حددت الجرعات الدنيا الفعالة (Min.eff.dose) والمجالات العلاجية الأضيء. يمكن أن تزداد الجرعة العظمى (Max. dose) تحت إشراف استصامي فقط.

* أنقصت الجرعة المُخبَّدة العظمى للثيوريدازين إلى 300 ميلي غرام/يومياً (أو 600 ميلي غرام/يوم في المستشفى، مع متابعة الاهتمام بتناول QT واختطار اضطرابات النظم القلبية المميتة بالجرعات العالية.

** تعد جرعة الكلوزابين 50 ميلي غرام مكافئة لحوالي 100 ميلي غرام من الكلوروبرومازين.

¶ تستطب الجرعات المنخفضة من الأميسولبريد (مثلاً 100 ميلي غرام) عند المرضى المصابين بأعراض الفصام السلبية فقط.

شكل "velotab" حيث يذوب بالتماس مع اللسان مما يسمح للدواء بالامتصاص على الرغم من نقص التعاون عند المريض المضطرب.

الحقن (المُدخِرية) المديدة المفعول

Long-acting (depot) injections

يتوفر الهالوبيريدول والزولكوبنثيكسول والفلوپيتيكسول والفلوپيتيكسول والبيوثيازين كحقن عضلية مُدخِرية للمعالجة الصائنة maintenance treatment عند المصابين بالفُصام والاضطرابات الذهانية المزمنة الأخرى. تزود للمرضى الراغبين willing بأخذ الحقن المُدخِرية، عادة من قبل ممرضة الرعاية النفسية على فترات 2 - 4 أسابيع. مما يستبعد الحاجة لأخذ الأقراص 2 - 3 مرات يومياً. تعد المطاوعة العسيرة للمداواة الفموية السبب الشائع للقبول في المستشفى بنكس الفُصام. يجب إعطاء جرعة أولية مختزلة من الدواء المُدخِري مع مراجعة التأثيرات غير المرغوبة بعد 5 - 10 أيام.

التهدئة السريعة Rapid tranquillisation

ابتكرت بروتوكولات التهدئة السريعة للمرضى المضطربين لدرجة وخيمة والعنيفين أو مع احتمال العنف والذين لا يستجيبون للأساليب غير الفارماكولوجية. إن اختطارات إعطاء الأدوية النفسية التأثير (مثل اضطراب نظم القلب بالجرعة العالية لمضادات الذهان) قد تغلب على اختطار ترك المريض دون معالجة، والتي تتضمن الرضح الفيزيائي وفرط إجهاد الجهاز القلبي الرعائي.

يعد البنزوديازيبين مثل اللورازيبام 1 - 2 ميلي غرام وريدياً (في وريد كبير) حيث يغسل الحقن العضلي (ينخف بمحجم متساوٍ من الماء أو المحلول الملحي الفيزيولوجي) الخيار الأول إذا لم يعط المريض مسبقاً دواءً مضاداً للذهان. إن المرضى الذين يتطلبون تهدئة سريعة كثيراً يأخذون مضادات الذهان من أجل العلة الراسخة بالإضافة لذلك قد يستعمل مضاد الذهان إذا لم يتلق المريض جرعة كافية، ما عدا ذلك يجب إعطاء البنزوديازيبين. يفضل حالياً الهالوبيريدول 2 - 10 ميلي غرام حقناً عضلياً للتهدئة السريعة، ولكن قد تتطور بروتوكولات جديدة بتطوير مضادات الذهان اللائقودجية

التي يمكن إعطاؤها عضلياً. عندما يعطى مُضاد الذهان أو البنزوديازيبين المهدئ على نحو إسعافي فيجب أن يراقب النبض وضغط الدم والحرارة والتنفس، وقياس التأكسج النبضي (الإشباع بالأكسجين) إذا فقد الوعي.

عندما يفشل الهالوبيريدول بجرعتين على الأقل حقناً عضلياً بإنتاج النتيجة المرغوبة، فإن البديل هو الزولكوبنثيكسول Zuclopenthixol أسيئات الذي يعطى حقناً عضلياً. ينتج هذا الدواء المهدئ بشدة تأثيراً مهدئاً خلال ساعتين ويدوم 2 - 3 أيام إذا استعملت الجرعة الملائمة. يجب عدم وصف زولكوبنثيكسول مطلقاً للمرضى السذج تجاه الأدوية المضادة للذهان. يجب ملاحظة المرضى برعاية فائقة بعد إعطاء الدواء. قد يحتاج بعضهم جرعة ثانية خلال يوم أو يومين.

يقوم الأميلوباربيتون amylobarbitone والبارالدهيد paraldehyde بدور في الحوادث الإسعافية عندما تكون خيارات مُضاد الذهان والبنزوديازيبين مستنفذة.

التأثيرات الضائرة (راجع الجدول 5.19)

ADVERSE EFFECTS

غالباً ما تُسبب العَلَلُ الذهانية الفعالة عند المرضى الذين لديهم بصيرة عسيرة (ضعيفة) عن حالتهم، وعن التأثيرات الدوائية غير المرغوبة التي يمكن أن تساو على المطاوعة الهشة المسبقة وتؤدي لاجتناب النكس.

مُضادات الذهان الكلاسيكية Classical antipsychotics

قلماً ينحدر أي مريض يأخذ العوامل المضادة للذهان الكلاسيكية من تأثيراتها الضائرة. لذا لابد أن تناقش التأثيرات غير المرغوبة المحتملة مع المرضى وعلى نحو منتظم لمراجعة هذا المنظر من الرعاية.

الأعراض خارج الهرمية Extrapyramidal symptoms

تعد جميع مُضادات الذهان الكلاسيكية قادرة على إنتاج هذه التأثيرات لأنها تفعل على إحصار مستقبلات الدوبامين في السبيل السوداوي المخطط. تكون النتيجة أن 75% من المرضى يعانون من الأعراض خارج الهرمية التي تظهر بعد مدة قصيرة من البدء بالدواء أو بعد زيادة جرعته (تأثيرات

حادثة)، وأحياناً بعد توطيد مستوى خاص للجرعة (تأثيرات متأخرة).

الأعراض خارج السبيل الهرمي الحادة - Acute extra-

pyramidal symptoms. يتظاهر خلل التوتر *Dystonias* بحركات شاذة في اللسان والوجه مع وضعيات ثابتة وتشنج، تتضمن الصعر *torticollis* وحركات عينية عجيبة (نوب شصوص البصر). تسبب الأعراض الباركنسونية الثلاثي الكلاسيكي من بطئ الحركة والصمّل والرعاش. يعتقد أن الأعراض الباركنسونية و خلل التوتر ينتجان من زيحان للمصلحة الكولينية بدلاً من الانتقال الدوباميني في السبيل السوداوي المخطط (راجع الفصل 20). تعيد العوامل المضادة للفعل الكولينسي مثل بروسيكليدين *procyclidine* أو أورفينادين *orphenadine* أو بنزرتروين *benztropine* التوازن لمصلحة الانتقال الدوباميني ولكنها مسؤولة عن تحريض التأثيرات المضادة للمُسكارين (جفاف الفم، واحتباس البول، والإمساك، وتفاقم الزرق، والتخليط). ولكنها لا تُعرض تفرجاً لخلل الحركة المتأخر الذي قد يصبح أسوأ، يجب أن تستعمل فقط كاستجابة لتبديد خلل التوتر أو الأعراض الباركنسونية بدلاً من التوقية. تعدّ البنزوديازيبات بديلاً بتأثيراتها العامة المثبطة. إن *الشيوريدازين* و *الفينوثيازينات* من النمط الثاني أقل احتمالاً في تحريض التأثيرات خارج الهرمية ولا تحصر الانتقال الكولينسي (ولكن قد يعاني المرضى من تأثيرات مضادة للمُسكارين). لاحظ أن التخليط الناتج عن التأثيرات ذات الفعل الكولينسي قد تحاكي أو تتسبب في مضاعفات اضطراب الأفكار الفصامي.

تعذر الجلوس *Akathisia* يعد حالة من التملل الحركي

والسيكولوجي، إذ يقوم المرضى بهز القدم دوماً *foot tapping*، وتلاحظ حركة الساقين المتكررة وعدم القدرة على الاستقرار والارتخاء. لقد لوحظ ترابط قوي بين حضورها عند الفُصامين المعالجين والانتحار اللاحق. تعد مُحصر مُستقبل بيتا (β) الأدرينية العلاج الأفضل، على الرغم من أن العوامل المضادة للفعل الكولينسي فعّالة وجود تعذر الجلوس مع خلل التوتر. إن تمييز أعراض العلة الذهانية عن التأثيرات الدوائية

الضائرة غالباً ما يكون صعباً: قد يخطئ ما بين تعذر الجلوس المحرض دوائياً والهياج المحرض بالذهان.

خلل الحركة المتأخر *Tardive dyskinesia* يصيب حوالي

25% من المرضى الذين يأخذون الأدوية المضادة للذهان الكلاسيكية، ويزداد الاختطار بإطالة مدة التعرض. كان يعتقد سابقاً بأنه ناتج عن التنظيم الأعلى للمستقبلات أو فرط حساسية المستقبلات الدوبامينية. يفضل تفسير خلل الحركة المتأخر بأنه تال لضرر تأكسدي *oxidative damage* بعد أن تحرض مُضادات الذهان الازدياد في انتقال الغلوتامات. يعرض المرضى طيفاً من الحركات الشاذة من تبارز قليل للسان، ولعق الشفاه، والحركات التندورية باللسان والتكشيرة الوجهية، والحركات الكتفية الرقصية في الرأس والعنق وحتى القتل والالتفاف لكامل الجسم. إن احتمال الهدأة بإيقاف العامل المسبب أقل من خلل التوتر البسيط والأعراض الباركنسونية. يجب سحب أي عامل كولينسي الفعل مباشرة. وغالباً ما ينصح بإنقاص جرعة مُضاد الذهان ولكن قد تسوء الأعراض الذهانية أو تتكشف. يستطيع مُضاد الذهان اللاغودجي أن يزود بتحسّن سريع بينما يستبقي التحكم بالأعراض الذهانية. يمكن للأدوية اللاغودجية ولاسيما بالجرعات العالية، أن تسبب تأثيرات خارج هرمية وهذه الاستراتيجية ليست دائماً مساعدة. إذا استمر مُضاد الذهان الكلاسيكي ببساطة فإن خلل الحركة المتأخر يهدأ تلقائياً عند 30% من المرضى خلال العام. ولكن لما كانت الحالة صعبة التحمل، فقد يكون المرضى متحمسين لتجريب أدوية أخرى على الرغم من أن البيئة تقترح أن معدلات نجاح الهدأة محدودة. ويتضمن ذلك الفيتامين E و *البنزوديازيبينات*، و *مُحصرات بيتا* و *البروموكريبتين* و *التيترابينازين* *Tetrabenazine*. قد يستعمل الكلوزابين الذي يسبب خلل الحركة المتأخر، في الحالة الوحيدة عندما يُطلب الاستمرار بالمعالجة بمُضاد الذهان ولا تستجيب الأعراض للاستراتيجيات العلاجية الأخرى.

التأثيرات القلبية الوعائية *Cardiovascular effects*. قد

ينجم نقص ضغط الدم الوضعي من إحصار المستقبلات ألفا (α) الأدرينية. وهو ذو علاقة بالجرعة. قلما يؤدي تطاول فترة

QT في الدورة القلبية إلى اضطرابات بطينية وموت مفاجئ (لذا تُطبق تحذيرات خاصة وقبود على استعمال الثيوريدازين والبيموزيد).

- الاعتلال الدموي (ندرة الحبيبات وقلة الكريات البيض).
- تخلخل العظام (تشارك مع ارتفاع البرولاكتين).
- يرقان (يشمل الركود الصفراوي).

مُضادات الذهان اللائمونوجية Atypical antipsychotics

يمكن للأدوية اللائمونوجية أن تُحرض مجالاً من التأثيرات الضائرة شبيهة بمُضادات الذهان الكلاسيكية، ولكنها عموماً أقل منها درجة (مع بعض استثناءات). وفيما يلي بعض الفروق الرئيسية.

تُحرض مُضادات الذهان اللائمونوجية تأثيرات خارج هرمية أقل (أقل احصاراً لمستقبلات D_2 الدوبامينية في السبيل السوداوي المخططي)، على الرغم من ذلك تشاهد التأثيرات خارج الهرمية ولاسيما بالجرعة العالية من الريزيريدون (12 - 8 ميلي غرام باليوم) والأولانزيبين olanzepine (أكثر من 20 ميلي غرام/يومياً).

يعدُّ الكلوزابين والأولانزيبين أكثر العوامل اللائمونوجية احتمالاً في التسبب بالتأثير المضاد للكولين (مُضادة للمُسكارين). وهما أكثر احتمالاً في التسبب بكسب الوزن (قد يختل تحمل الغلوكوز ويجب أن يرصد عند الأفراد المستعدين) ويأتیان ثانياً بعد quetiapine في تأثيرهما المهدئة. إنَّ خلل الوظيفة الجنسية والمشكلات الجلدية نادرة بمُضادات الذهان اللائمونوجية. قد يرفع الريزيريدون والأميسليبيريد تراكيز البرولاكتين ويسبب ثر اللبن مثل مُضادات الذهان الكلاسيكية.

وبإشارة أخرى إلى الكلوزابين، فهو ذو قيمة عند مرضى الفُصام المقاومين للمعالجة أو المصابين بأعراض خارج هرمية ذات علاقة بالمعالجة. قد يسبب نقص ضغط الدم الوضعي والتسرع القلبي ويُحرض التوب عند 3 - 5% من المرضى بالجرعات التي فوق 600 ميلي غرام يومياً. إن اختطار ندرة الحبيبات هو الأهم ويصل حتى 2% من المرضى (مقارنة مع 0.2% بالأدوية المُضادة للذهان الكلاسيكية). عندما رُخصَ الكلوزابين أولاً لم يطلب رصد تعداد الكريات البيض بانتظام، مما تسبب بوفيات كبيرة من المشكلات الدموية. وبفضل الرصد الصارم strict. منذ أن أعيد إدخال الكلوزابين إلى المملكة

ارتفاع البرولاكتين Prolactin elevation. ترفع مُضادات الذهان الكلاسيكية تراكيز برولاكتين البلازما من خلال حصر فعلها على مُستقبلات الدوبامين في السبيل الأحدوبي القمعي (الشكل 3.19 والفصل 37) وتستطيع أن تسبب تندي الرجل وتر اللبن galactorrhoea عند الجنسين، واضطرابات الحيض. إن التبدل إلى عامل لا نموذجي مثل كويتياين أو أولانزيبين (لكن ليس ريزيريدون أو أميسليبيريد) يجب أن يقلل هذه التأثيرات. إذا كان استمرار وجود مُضاد الذهان الكلاسيكي إجبارياً، فقد ينفع إعطاء ناهض دوباميني مثل البروموكريتين أو الأمانتدين Amantadine.

التهدئة Sedation. ربّما تكون المعالجة الحادة للعلّة الذهانية مرغوب فيها بشدة ولكن قد لا تكون كذلك لأن المريض ينشد الاستمرار في العمل، أو الدراسة أو العلاقات.

قد تتراقف مُضادات الذهان الكلاسيكية أيضاً مع:

- كسب الوزن (مشكلة معظم مُضادات الذهان الكلاسيكية باستثناء لوكسباين Loxapine، وأوضح بالفلوفينازين والفلوبنتوكسول).
- التوب (قد يخفّض كلوربرومازين وثيوريدازين من عتبة الاختلاج).
- التداخل مع تنظيم الحرارة (انخفاض الحرارة أو فرط الحرارة، ولاسيما عند المسنين).
- المشكلات الجلدية (الفينوثيرازينات، ولاسيما كلوربرومازين، قد تحرض التحسس الضوئي مما يستوجب النصيحة حول التعرض المحدود لضوء الشمس. قد تحدث أيضاً الأطفاح والشرى).
- خلل الوظيفة الجنسية (مشكلات في الدفق عبر حصار مُستقبل ألفا α الأدرينية).
- تصبُّع الشبكية (الكلوربرومازين، الثيوريدازين، تُصاب الرؤية إذا كانت الجرعة مطولة وعالية).
- عتامات قرنوية وعدسية.

مُضاد الذُهان ولكن قد تستمر أكثر من ذلك عندما يستعمل مستحضر مُدخري Depot preparation. يحيل الذين يقولون (يعيشون survive) لعدم ديمومة التأثيرات الفيزيائية من محتهم ordeal والله الحمد.

الأدوية المُضادة للذهان الكلاسيكية مقابل اللانموذجية CLASSICAL VERSUS ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

لقد تم توطيد مُضادات الذُهان اللانموذجية كبديل عن العوامل الكلاسيكية، وقدّم ذلك إلى الأطباء السريريين معضلة dilemma إذ يجب أن تكون خيارهم الأول عند مرضى الفصام والعُللُ الذُهانية، وفي الحقيقة ثمة مبرر كافٍ لنقل المريض المستقر على عامل كلاسيكي إلى عامل لانموذجي.

قد تمتلك مُضادات الذُهان اللانموذجية ميزات في ثلاث باحات. الأولى، يبدو أنها أفضل تحملاً²، لأنها أقل احتمالاً من العوامل الكلاسيكية على تحريض التأثيرات خارج الهرمية وفراط بروتاكتين الدم (مع تثدي الرجل وثر اللبن)، مع أن هذه الأخيرة تبقى مع الريزيريدينون risperidone والأميسليبريد amisulpiride، ويعكس تحسن التحمل مطاوعة أفضل بأخذ العوامل الكلاسيكية، ولذا تنقص فرصة عدم معالجة الذُهان مع احتمال النكس relapse عندما تحصل الهدأة remission. الثانية، تعد مُضادات الذُهان اللانموذجية ناجعة أكثر ضد الأعراض السلبية للفصام ولاسيما عند التفكير في العلة المزمنة. وأما الباحة الثالثة، يعد الكلوزابين (ولكن ليس العوامل

المتحدة، فلا توجد أي وفاة بسبب ندرة المحببات الناجمة عنه. وأما معدل الوفيات دولياً بين الأقلية الصغرى الذين يطورون ندرة المحببات فهو أقل من واحد بالألف.

المتلازمة الخبيثة للدواء المُضاد للذهان

Neuroleptic malignant syndrome

قد تتطور هذه المتلازمة وتصيب حوالي 1% من يستعملون مضادات الذُهان وهي أكثر انتشاراً بالجرعات العالية. يُعتقد أن المسنين والمصابين بمرض عضوي في الدماغ وفراط الدرقية أو التحفاف أكثر استعداداً. وتتضمن الملامح السريرية ما يلي:

- الحمى.
- التخليط أو عوج الوعي.
- صمل العضلات الذي قد يصبح وخيماً.
- عدم استقرار في الجملة المستقلة يتظاهر بتغير ضغط الدم.
- تسرع القلب.
- السلس البولي أو الاحتباس البولي.

يوحى ارتفاع تركيز كيناز كرياتين Creatine Kinase وتعداد الكريات البيضاء (ولكن على نحو غير جازم) بالإصابة بالمتلازمة الخبيثة للدواء المُضاد للذهان. ثمة بعض التراكب السريري مع "متلازمة السيروتونين" الذي يزيد من اختطار مشاركة استعمال مُضادات الاكتئاب SSRI (ربّما TCAs) مع مُضادات الذُهان.

إن عدم الاستمرار بمُضاد الذُهان أمر أساسي عندما يشتبه بهذه المتلازمة ويجب الاستعداد لنقل المريض إلى الجناح الطبسي للإسهاء rehydration. يستطب إعطاء البنزوديازيبين للتهذئة وقد يكون تأثيره المهدئ مفيداً عندما يترك الذُهان الفعّال بدون معالجة. تنفع ناهضات الدوبامين (بروموكريبتين brmo-criptine، دانترولولين dantrolene) في بعض الحالات. ثمة بيئة أيضاً تدعم دور التخليج الكهربائي في معالجة المتلازمة الخبيثة للدواء المُضاد للذهان. حتى عندما تميز الحالة وتعالج، فإن الوفيات عند حملة الحالة condition carries 12 - 15% بسبب اضطراب نظم القلب وتحلل الربييدات rhabdomyolysis والفشل التنفسي. عادة ما تدوم الحالة 5 - 7 أيام بعد إيقاف

² بينما تبدو ميزات مضادات الذهان اللانموذجية واضحة بالمقارنة مع مضادات الذهان الكلاسيكية، فلقد استُحصلت نتائج مختلفة عما هو من تحليل واحد استعمل فقط التجارب التي كانت جرعات مضادات الذهان الكلاسيكية بمنلة بجرعة الهالوبيريدول 12 ميلي غرام/يومياً أو أقل أو مكافئة (تعد الآن الحدود العليا للاستعمال المثالي لهذه العوامل). مع ذلك أثبتت العوامل اللانموذجية بأن إحداثها للتأثيرات الجانبية خارج الهرمية كانت أقل تواتراً ويبدو أن التحمل والنجاعة الإجمالية كانتا متشابهتين. Geddes J et al 2000
Atypical مضادات الذهان غير النموذجية في معالجة الفصام: مراجعة منهجية، وتحليل ميتا الاستعادي British Medical Journal 321: 1376 - 1376.

اللامنوحجية (الأحداث) ذا فعالية أقوى من العوامل الكلاسيكية في الفُصام المقاوم.

إن مُضادات الذهان اللامنوحجية أغلى بكثير من الأدوية الكلاسيكية. وسيكون هناك في بعض البلدان الحجة الدافعة overriding argument لاستبقاء العوامل الكلاسيكية كخيار أولي في الفُصام. لأن المريض الذي يداوم بنجاح على مُضاد الذهان الكلاسيكي يصعب تبرير نقله إلى عامل لامنوحجي. عندما لا تحصل نتائج مثالية. بمُضاد الذهان الكلاسيكي أو تسبب تأثيرات غير مرغوبة، فإن ذلك أكثر إقناعاً للتبديل إلى عامل لامنوحجي.

لكن يجب أن يأخذ التحليل الاقتصادي بالحسبان العوامل ما بعد التكلفة الخام للأدوية. فإذا تسببت مُضادات الذهان اللامنوحجية بظهور أعراض خارج هرمية ضائقية أقل وحسنت من المطاوعة، فقد بقي من نكس العلة الذهانية وتُحصن المريض ضد ديمومة الضرر من فترات الذهان غير المعالج. وسوف تقدم المعالجة الفعالة الكبيرة للأعراض السلبية للمرضى المصابين بالفُصام فرصة أكبر للاندماج مع المجتمع وتُعلمهم مساهمين إيجابيين للمجتمع كبديل عن تأهيلهم المديد. تُخفف مثل هذه العوامل من وطأة تكلفة العلة الذهانية على المجتمع، ويجب أن تشكل جزءاً من الحساب الإجمالي ما بين الأدوية الكلاسيكية واللامنوحجية كخط علاجي أول.

مُثَبِّتَات المزاج Mood stabilisers

يعاني المصابون بالاضطراب الوجداني الثنائي القطب bipolar affective disorder من نوب الهوس mania والهوس الخفيف والاكتئاب، مع فترات من المزاج الطبيعي فيما بينهما. تكتنف النوب الهوسية ارتفاعاً كبيراً في المزاج تحلله فترات من الهيجية أو تحت الاستثارة، وتترافق مع أعراض بيولوجية (ازدياد الطاقة وازدياد الدافع الجنسي)، وفقد التثبيط الاجتماعي، والشعور غير المسؤول وهوس العظمة grandiosity. قد تتجلى الملامح الذهانية، ولاسيما التفكير المضطرب الذي يتظاهر بضلالات هوس العظمة و"الأنكار الطائرة" (تسارع طراز الأفكار والكلام السريع). يعد الهوس

الخفيف hypomania أقل شدة وخطراً ولكنه يستبقي على ملامح الشُماع elation أو الهيجية irritability والأعراض البيولوجية، تعد شذوذات الكلام محدودة بازدياد كثرة الكلام talkativeness والفرط في التصرف الاجتماعي المألوف والتحمل الخفيف. قد تتضمن النوب الاكتئابية depressive episodes أحد الأعراض الاكتئابية الموصوفة مسبقاً وقد تتضمن ملامح ذهانية.

لقد عُرِفَ على نحو سردي anecdotally أن أملاح الليثيوم lithium salts تمتلك تأثيرات نفسية ناعمة منذ منتصف القرن التاسع عشر، وقد اتبعت البيئة العلمية لنجاحها موهبة الاكتشاف بالصدفة (سرنديبية) serendipitous. في عام 1949، خلال البحث عن مواد فعالة بيولوجية في الهوس، حَقَّن البول من مريض هوسي في الخنازير الغينية guinea pig. تبين أن الحيوانات المصابة ترافق لديها كميات كبيرة من اليوريا وافترض بأن إعطاء اليورات يفاقم التأثيرات الهوسية. انتقلت يورات الليثيوم، الذوبة بشدة، لموصلة الاستقصاءات في السمية باليورات. واكتشف بأنها مُهدئة وتُحصن ضد سمية البول الهوسية. ثم جرَّبَت كربونات الليثيوم Lithium carbonate عند المرضى المصابين بالهوس، فوجد أنها فعالة في الحالة الحادة وتمنع نكس النوب³ فيما بعد.

تعدُّ أملاح الليثيوم غير فعالة في الوقاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب عند حوالي 35% من المرضى وتسبب العديد من التأثيرات غير المرغوبة. لقد أنتج البحث عن البدائل أدوية مألوفة أكثر مثل مُضادات الاختلاج، ولاسيما الكربامازيبين وفالبروات الصوديوم واللاموتريجين lamotrigine.

الليثيوم LITHIUM

طَرَزَ الفعل The mode of action ليس مفهوماً تماماً. وقد يكون التأثير الرئيسي لليثيوم بثبيط حلمهة إينوزيتول فسفات inositol phosphate، مما ينقص عودة دوران

³ Gade J F. 1970 The story of lithium. In: Ayd F.J. Blackwell (eds) Biological psychiatry. Lippincott, Philadelphia

ويؤثر السمية. يُستعمل كلوريد الصوديوم والماء لمعالجة سمية الليثيوم.

يعادل العمر النصفى البلازمي لليثيوم حوالي 15 - 30 ساعة بالاستعمال المزمّن. عادة ما يعطى الليثيوم كل 12 ساعة لاجتناب أي عموّج (تراكميز الذروة والغور trough) ويداوم على التراكميز البلازمية تحت المستوى السمي فقط. ينجر تركيز الحالة الثابتة البلازمية بعد 5 - 6 أيام (أي بعد 5 أعمار نصفية) عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية. يمتلك المسنون والمصابون باعتلال الوظيفة الكلوية عمراً نصفياً أطول ولذا نصل إلى الحالة الثابتة في وقت متأخر ويجب أن تُصحح زيادة الجرعة وفقاً لذلك.

الاستطابات والاستعمال Indications and use. تعدّ كربونات الليثيوم فعالة علاجياً في أكثر من 75% من نوب الهوس الحاد والهوس الخفيف، عادة ما يستعمل الليثيوم بتوليفة مع البنزوديازيبين مثل اللورازيبام أو الديازيبام لأن فعله العلاجي يحتاج 2 - 3 أسابيع حتى يتطور (أو بتوليفة مع عامل مضاد للذهان عند وجود ملامح ذهانية).

للتوقية Prophylaxis يستطب الليثيوم عند وجود نوبتين من اضطراب المزاج خلال سنتين، وعلى الرغم من ذلك يُصحّح في بعض الحالات الاستمرار بالاستعمال الوقائي بعد نوبة واحدة وخيمة. عندما تؤخذ جرعة كافية من الليثيوم بأسلوب ثابت، فإن حوالي 65% من المرضى يحققون تحسناً في التحكم بعلمهم.

يمتلك المرضى الذين يبدأون بالليثيوم فقط ليقطع بعد سنتين نتيجة أضعف poorer outcome مقارنة مع المرضى الذين لم يعطوا توقية فارماكولوجية. يفرض وجود التأثير الارتدادي rebound effect بأن الاستدانة بالمعالجة المديدة عظيمة الأهمية.

يستعمل الليثيوم لزيادة فعل مُضادات الاكتئاب في حالات الاكتئاب المقاومة على المعالجة.

المستحضرات الدوائية Pharmaceutics. لا بدّ أن يلتزم أي مريض بالمستحضر الدوائي التجاري نفسه، إذ يعتمد تولّد جرعة أيون الليثيوم (Li^+) بكل قرص على المستحضر

الإينوزيتول الحر من أجل تخليق الفسفاتيديل إينوزيتيد phosphatidylinositides. إن الجزئيات داخل الخلايا جزء من جهاز الإشارة عبر الغشاء التي تعدّ هامة في تنظيم تركيز أيون الكالسيوم، داخل الخلايا، الذي يؤثر لاحقاً على إطلاق الناقل العصبي. تكتنف الآليات المشهورة الأخرى جهاز المرسال الثاني لأحادي فُسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP والنواقل العصبية ذات المفعول الأحادي الأمين monoaminergic والكولينية الفعل cholinergic.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. إن معرفة الحرائك الدوائية لليثيوم هامة من أجل الاستعمال الناجح إذ يقترب التركيز البلازمي العلاجي من التركيز السمي (منسب علاجي منخفض). إن الليثيوم أيون صغير يعطى فموياً ويمتص بسرعة عبر الأمعاء. تحتب التراكميز البلازمية الذروية العالية باستعمال مُستحضرات الإطلاق المستمر sustained-release formulations التي تولّد تراكميز الليثيوم البلازمية الذروية في حوالي 5 ساعات. يتوزع الليثيوم أولاً عبر الماء خارج الخلية ولكن باستمرار إعطائه يدخل إلى الخلايا ويتوزع في النهاية ضمن ماء الجسم كله مع تركيز عالٍ نوعاً ما في الدماغ والعظام والغدة الدرقية. يكون حجم التوزع الظاهري حوالي 50 لتر في كل 70 كيلو غرام (يعادل ماء الجسم الإجمالي عند شخص 40 لتر) الذي يتوافق بما سبق ذكره. إن الليثيوم شكل قابل للديال dialyzable من الدم ولكن مدروج التركيز من الخلايا إلى الدم ليس كبيراً ولذا فإن تركيزه داخل الخلية (الذي يُحدد السمية) ينخفض ببطء. يدخل الليثيوم الخلايا بسهولة مثل الصوديوم ولكنه لا يغادر الخلية بسهولة (الآلية غير معروفة). لا يستقلب الليثيوم لأنه أيون معدني، ولا يرتبط بروتينات البلازما.

يطرح الليثيوم فقط من الكليتين على نحو شبيه بالصوديوم، يُرشح من الكبيبات ويعاد امتصاص 80% منه في النبيب الداني ولكن لا يمتص من النبيب القاصي. يُحدد مدخول الصوديوم والماء بدرجة رئيسية من إطرأحه. يُحتبس الليثيوم في الجسم في حال عوز الصوديوم، ولذا فإن الاستعمال المُصاحب للمدرات البولية قد ينقص تصفية الليثيوم حتى 50%

الصيدلاني. فمثلاً، يحتوي قرص الكاموكليت *Camcolit* 250 ميلي غرام على 6.8 ميلي مول، ويحتوي كل قرص من ليسكونيوم *liskonium* 450 ميلي غرام على 12.2 ميلي مول ويحتوي كل قرص من بريادل *Priadel* 200 ميلي غرام على 5.4 ميلي مول من الليثيوم. لذا يجب أن يذكر الاسم المسجل الملكية *proprietary name* على الوصفة. لا يستطيع بعض المرضى تحمل مستحضرات الإطلاق البطيئة لأن إطلاق أيونات الليثيوم البعيد في الأمعاء القاسية يسبب الإسهال، ربما يفضل التزود بمستحضر سائل سيترات الليثيوم *lithium citrate* الذي يمتص في الأمعاء الدانية. يجب أن يُبدأ بالليثيوم عند المرضى السُذج بجرعة منخفضة من المستحضر المنقى. يستدعي أي تبديل في المستحضر مراعاة التحذيرات نفسها عند ابتداء المعالجة.

الرصد Monitoring. إن الفرق ما بين الجرعة العلاجية والسمية ضيق ويجب أن تُرشد المعالجة برصد التركيز البلازمي حتى الوصول للحالة الثابتة *Steady state*. تزداد الجرعة على فترات أسبوعية حتى تصبح التراكيز ضمن المجال المطلوب أي 0.4 - 1 ميلي مول/لتر (المداومة على المستوى المنخفض هو الأفضل عند المسنين). إن توقيت أخذ العينة (الاعتيان *Sampling*) هام، إذ تؤخذ عينة الدم قبل الجرعة الصباحية بأقرب ما يمكن إلى 12 ساعة ما بعد الجرعة المسائية. حتى الوصول إلى المجال العلاجي، يجب فحص التركيز البلازمي كل ثلاثة أشهر. يجب مراقبة السمية عبر قياس وظيفة الدرقية (خاصة عند النساء) ووظيفة الكلية (كرياتينين البلازما والكهارل) قبل البدء وكل 3 أشهر خلال المعالجة.

تثقيف المريض Patient education حول دور الليثيوم في الوقاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب ومناقشة الفوائد والمضار في أخذ الدواء هام جداً لتشجيع المطاوعة العلاجية، تستعمل بطاقات المعالجة وورقات المعلومات وأشرطة الفيديو بحسب الظروف.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يترابط الليثيوم مع ثلاث فئات من التأثيرات الضائرة.

• يعاني المرضى عندما يكون التركيز البلازمي ضمن المجال

العلاجي (راجع ما سبق) من رُعاش ناعم (يكتنف الأصابع بوجه خاص، وإذا كان من الصعوبة تحمله فقد ينفع مُصبر بيتا β)، والإمساك والقيء والغثاش (الذي ينجم عن فقد القدرة على التركيز في النبيب البولي القاسي)، والمذاق المعدني في الفم، وكسب الوزن، والوذمة، والدُّراق، وقصور الدرقية، والعُد *acne*، والطفح، والبولية التفتة واضطرابات النظم القلبية. وقد يوجد اعتلال معرفي خفيف واعتلال في الذاكرة.

• علامات التسمم، تترابط مع تراكيز بلازمية أكبر من 1.5 ميلي مول/لتر، وهي معدية معوية بصفة رئيسية (إسهال، قهيم، قيء) وعصبية (تغيم الرؤية، الضعف العضلي، الثعاس، التلَكُّ والرُعاش الغليظ، ويؤدي إلى الدوام *giddiness*، والرنح، والرتة).

• السمية الصريحة *frank toxicity*، نتيجة فرط الجرعة أو الانقاص السريع في التصفية الكلوية، تترابط عادة مع تراكيز بلازمية أكبر من 2 ميلي مول/لتر، وهي تشكل حادثة طبية طارئة حادة. قد يحدث ما يلي: فرط المنعكسات وفرط التمديد، والاختلاجات والذهانات السمية، والغشي وقلة البول، والغيبوبة حتى الموت، إذا لم تجر المعالجة الإسعافية.

فرط الجرعة Overdose تعالج باستعمال السوائل وريدياً للمحافظة على إنتاج بولي جيد مُرشد بالقياس المتكرر لكهارل البلازما والأوسمولالية *osmolality*. يشير فرط صوديوم الدم إلى احتمال البولية التفتة *diabetes insipidus* ويجب أن يستعمل الدكستروز المساوي التوتري *isotonic dextrose* حتى يصبح تركيز صوديوم البلازما طبيعياً. قد نحتاج أشكالاً ملحية مساوية للتوتر كجزء من نظام السوائل (ولكن ينتج عن فرط الاستعمال فرط الصوديوم) وإضافة البوتاسيوم. يُعد الديال الدموي *haemodialysis* فعّالاً، ولكن يجب أن يكرر كثيراً عند ارتفاع التركيز البلازمي بعد النقص الحاد (نتيجة الموازنة لأن الليثيوم يترك الخلايا وكذلك بسبب الامتصاص المستمر من المستحضرات ذات الإطلاق المستمر).

التأثرات Interactions. يتداخل العديد من الأنماط الدوائية مع إفراغ الليثيوم من النيبات الكلوية، فتسبب ارتفاعاً

ترتبط مع التأثير الارتدادي لنكس الأعراض الهوسية التي قد تشارك السحب المبكر للمعالجة بالليثيوم.

أدوية أخرى Other drugs

تظهر البيئة مراعاة اللاموتريجين lamotrigine في الرعاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب ومعالجة الاكتئاب الثنائي القطب. استعملت أدوية أخرى لتزيد من فعل العوامل الموجودة وتتضمن مُضادات الاختلاج التالية: غابابنتين gabapentin، والبنزوديازيبين مثل الكلونازيبام clonazepam، وعوامل إحصار قناة الكالسيوم مثل الفيراباميل verapamil ونيموديبين nimodipine.

الأدوية المستعملة في القلق واضطرابات النوم

Drugs used in anxiety and sleep disorders

تُقارن تكاليف العجز والصحة الناجمة عن اضطرابات القلق مع الحالات الطبية الشائعة مثل السكري، أو التهاب المفاصل أو فرط ضغط الدم. يعاني المصابون باضطرابات القلق من اعتلال فيزيائي واعتلال في الدور الوظيفي، إذ يُفقد الكثير من أيام العمل نتيجة لهذه العلة ويزداد الاختلال في العمل ويزداد استعمال الخدمات الصحية. ولقد ازداد فهمنا كثيراً لطبيعة القلق بحسب تقدم البحث في علم النفس والعلوم العصبية. ويمكن الآن التمييز بين الأنماط المختلفة للقلق مع الأعراض البيولوجية والمعرفية المتميزة. قُبِلت المعايير الواضحة لتشخيص اضطرابات القلق المتفاوتة. شهد العقد الأخير تطورات في المعالجات الدوائية والنفسانية فمثلاً يمكن تصميم مجال من الخيارات العلاجية على نحو فردي للمرضى وحالاقم.

حمض الغاما أمينوبوتيريك A معقد مستقبلية

بنزوديازيبين

The GABA_A-benzodiazepine receptor complex

إن هذا الموضوع هام في أي دراسة للقلق ومعالجته. يعد حمض الغاما أمينوبوتيريك (GABA) الناقل المثبط الأهم في الجهاز العصبي المركزي. تتوزع عصبونات GABAergic

في التركيز البلازمي. تتضمن هذه الأدوية: المدرات البولية (الفيازيدات أكثر من النمط الحروي)، ومثبطات ACE ومناهضات أنجيوتنسين II- والمُسكنات المضادة للالتهاب اللاستيرويدية. ينقص الثيوفيلين ومُضادات الحموضة التي تحتوي الصوديوم من التركيز البلازمي للليثيوم. قد تكون هذه التأثيرات هامة لأن الليثيوم يمتلك نسبة علاجية منخفضة low therapeutic ratio. قد يسبب الديلتيازيم، والفيراباميل، والكرامازيبين والفينيتوين سمية عصبية دون أن يصيب ليثيوم المصل. يجب اجتناب الاستعمال المصاحب للثيوريدازين لأنه قد يسبب اضطرابات نظم قلبية.

الكرامازيبين Carbamazepine

يُرخص الكرامازيبين كبديل عن الليثيوم للرعاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب، ومع ذلك فإن البيئة من التجربة السريرية تعد أقوى على دعم استعماله في معالجة الهوس الحاد. يبدو أن الكرامازيبين أكثر فعالية من الليثيوم في التدوير السريع للاضطرابات الثنائية القطب، كما في الانتقال السريع الناكس من الهوس إلى الاكتئاب. يعد أيضاً فعالاً بتوليفه مع الليثيوم. يعتقد أن طُرز فعله يكتنف تأثيراً ناهضاً agonism لانتقال حمض الغاما أمينو بوتيريك GABA التثبيطي في مركب مستقبل GABA - بنزوديازيبين (راجع الصرع أيضاً، الفصل 20).

حمض الفالبروات Valproic acid

يعد حمض الفالبروات الخيار الأول للرعاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب في الولايات المتحدة، على الرغم من نقص البيئة الصامدة للتجربة السريرية التي تدعم هذا الاستطباب. ولكن تعد المعالجة بحمض الفالبروات سهلة الابتداء (مقارنة مع الليثيوم بوجه خاص)، وهو جيد التحمل، ويبدو أن استعماله قد يتسع بحسب البيئة. يُرخص حمض الفالبروات كملح نصف صوديوم semisodium salt للاستعمال في معالجة الهوس الحاد الذي لا يستجيب لمركبات الليثيوم. (يعد فالبروات الصوديوم غير مرخص لهذا الاستطباب، راجع الفصل 20).

يبدو أن المعالجة بالكرامازيبين أو حمض الفالبروات لا

غالباً ما تستعمل الأدوية التي تفعل كنواض agonists على هذه المستقبلية، ولكن ليس بصفة استثنائية في اضطرابات النوم والقلق. تمتلك البنزوديازيبينات (راجع أدناه) أفعالاً منومة ومهدئة ومزيلة للقلق ومضادة للاختلاج مرخية للعضلات (مركزية). وتشكل معالجة فارماكولوجية هامة ولكنها ليست الجزء الوحيد فقط المتوفر للمعالجة الدوائية، كما هو موضح في الوصف التالي.

تصنيف اضطرابات القلق

Classification of anxiety disorders

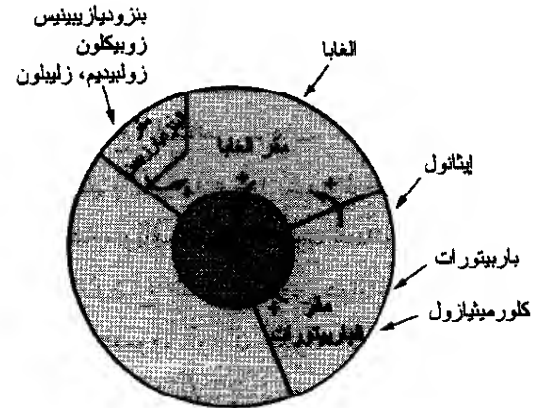
تستعمل عموماً المعايير التشخيصية من DSM-IV (الدليل التشخيصي الإحصائي) أو ICD 10 المراجعة العاشرة: (التصنيف الدولي للأمراض). يقسم كلاهما القلق إلى سلسلة من المتلازمات الفرعية sub-syndromes مع معايير ميدانية واضحة تُساعد في تمييزهما. قد يمتلك المرضى بأي زمن أعراضاً لأكثر من متلازمة واحدة ولكن لا بد من وضع التشخيص الأولي الذي يؤثر كثيراً في اختيار المعالجة. تُعطى الملامح الرئيسية للقلق فيما بعد، مع وصف عملي للاختيار المفضل للأدوية وجرعتها ومدتها.

اضطراب الهلع PANIC DISORDER

إن الملمح الرئيسي هي النوب الناكسة غير المتوقعة من الهلع. ثمة فترات منعزلة من الخوف الشديد تترافق مع أعراض فيزيائية مميزة مثل التخطي skipping وخفقان القلب، والتعرق، والبيغ الساخن أو النفضان، والارتعاش trembling/الرُعاش shaking، وصعوبات التنفس، والألم الصدري، والغثيان، والإسهال والأعراض المعدية المعوية، والدوخة، أو خفة الرأس. غالباً ما تحدث نوبة الهلع الأولى دون تحذير ولكنها قد تترايط فيما بعد مع أوضاع نوعية مثلاً، المتجر المزدهم، السياقة. يتطور القلق المبكر والسلوك الاجتنابي استجابة لهذه السلسلة من الأحداث. يجب تمييز هذه الحالة عن سحب الكحول والتسمم بالكافيين وفرط الدرقية (ونادراً) ورم القواتم Phaeochromocytoma.

كثيراً في الجهاز العصبي المركزي ولكن يفترض غيابها خارج الدماغ والنخاع. يتحكم GABA بالحالة الاستثنائية في باحات الدماغ ويُحدد التوازن بين الإدخالات الاستثنائية (والتي غالباً ما تكون غلوتامية Glutamatergic) والنشاط GABAergic مستوى النشاط العصبي الشائع. إذا تأرجح التوازن لمصلحة الغابا GABA يظهر عندها التهدئة والنسابة وارتخاء العضلات والرنح وينقص القلق والعصبية. يثير الإنقاص الخفيف لنشاط GABAergic التيقظ والقلق والتلمل والأرق ويفاقم التفاعلية.

يرتبط الغابا GABA مع مركب مستقبلية - بنزوديازيبين - $GABA_A$ ، فتزداد نفوذية مستقبلية المسَم المركزي central pore لأيونات الكلوريد، مما يسمح بدخول أيونات أكثر إلى العصبون وتناقص الاستثارة. تعزز البنزوديازيبينات الكلاسيكية (BDZs) في الاستعمال السريري من فعالية الغابا GABA من خلال خفض تركيز الغابا المطلوبة لفتح القناة، مما يمكن دارات GABAergic من إنتاج تأثير تثبيطي أكبر (شكل 4.19). تُعد هذه الأدوية ناهضات agonists للمستقبلية، وثمة مناهض (فلومازينيل flumazenil) يمنع الناهضات من الارتباط مع مقر المستقبلية ويمنع من تعزيز وظيفة الغابا.



الشكل 4.19: تمثيل ترسمي لمعقد مستقبلية - بنزوديازيبين - غابا - A . لاحظ أن الأدوية التي ترتبط بمَقَر مستقبلية البنزوديازيبين لا تفتح قناة الكلوريد مباشرة ولكنها بدلاً من ذلك تزيد من قدرة الغابا في العمل. تعزز الباربيتورات بالمقابل بالجرعات المنخفضة من فعل الغابا ولكنها بالجرعات العالية تفعل مباشرة على فتح قناة الكلوريد.

بطيء وقد تُحرض ازدياداً أولياً في القلق وتواتر الهلع، ولذا قد يوقف المريض الدواء حتى بعد الجرعة المفردة. يدوم هذا التفاعل التحريضي حوالي 2 - 3 أسبوع، يتحسن بعدها تواتر الهلع ووخامته ولكن يحتاج المرضى مساعدة للبقاء على المعالجة خلال هذه الفترة. ينبغي للأطباء أن يشرحوا بوضوح مساق الأحداث، ويجب البدء بمضاد الاكتئاب بنصف الجرعة البدئية المعتادة لإنقاص احتمال السوِّرة *exacerbation*. قد يقدم البنزوديازيبين المديد المفعول لمساق قصير منقعة عندما تكون السوِّرة بصورة القلق. عادة ما تكون الجرعة المطلوبة من مضاد الاكتئاب لمعالجة اضطراب الهلع عالية أو أعلى من تلك المطلوبة لمعالجة الاكتئاب، ولا تظهر المنفعة الأعظمية *maximal benefit* إلا بعد 8 - 12 أسبوعاً. لذا يجب أن يتلقى المرضى جرعة عالية يمكن تحملها لفترة طويلة من الزمن.

إذا لم تكن هناك استجابة كافية لتجربة SSRI، التي يليها TCA، فيجب أن يستعمل MAOI أي الفينيلزين *phenelzine* بجرعات تصل إلى 90 ميلي غرام يومياً. تميل مثبطات MAO لإنتاج سوِّرات عند بدء المعالجة بدرجة أقل من مضادات الاكتئاب الأخرى ولكن قد تزيد القلق والهلع عند الأفراد الأكثر حساسية.

اضطراب القلق الاجتماعي

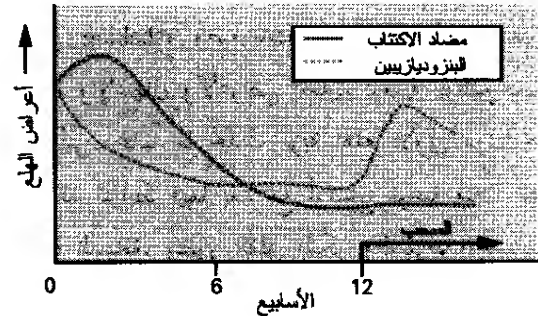
SOCIAL ANXIETY DISORDER

يتسم الملمح الأساسي لرهاب المجتمع بخوف ملحوظ ودائم من القيام بأمر ما عندما يشعر المرضى بأنهم سيكونون مركزاً للانتباه، وبأنهم سوف يفعلون شيئاً ما مُدلاً أو مُربكاً. قد تكون الأوضاع التي تُحرض هذا الخوف نوعية تماماً، مثل مخاطبة العموم، أو أن يكون الوضع أكثر عمومية، ويكتنف الخوف من أغلب التأثيرات الاجتماعية، البدء بالكلام أو الاستمرارية، والمشاركة في مجموعات صغيرة، والمواعدة، ومخاطبة أي شخص في السلطة. غالباً ما يُحرض التعرض للوضع المخيف وبأسلوب ثابت قلقاً مع أعراض شبيهة بالنسي يعاني منها المصابون بنوب الهلع، ولكن يبدو بعضها بارزاً وصعباً مثل التورد *blushing*، والرعاش، والتعرق، والشعور بالجفاف عند التكلم.

لا يعلم غالباً المرضى الذين يعانون من نوب الهلع ماذا يحدث لهم، ولما كانت الأعراض مشابهة للحالات القلبية الوعائية أو التنفسية أو العصبية لذا تقدم دائماً خدمات غير نفسية تقدمها أقسام الإصابات، وأطباء الأسرة، والاختصاصيون الطبيون، وقد يجري الاستقصاء الشامل أو تعاد الطمأنة بأنه لا يوجد شيء خاطئ. ينقص أخذ القصة المرضية بجرص من إمكانية هذا الحدوث.

المعالجة Treatment. ثمة خيار ما بين البنزوديازيبين السريع الفعل مثل ألبرازولام *Alprazolam* (1 - 3 ميلي غرام/ يوم فموياً) ودواء آخر ذو نجاعة متأخرة، ولكن يمتلك مشكلات سحب قليلة مثل مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات TCA مثل الكلوميبرامين *Clomipramine* (250 - 100 ميلي غرام/ يوم فموياً) أو مثبط لاسترداد السيروتونين الانتقائي مثل الباروكستين *Paroxetine* (10 - 50 ميلي غرام/ يوم فموياً)، يُصور اختلاف المساق الزمني بين هذين الصنفين من اضطراب الهلع في (الشكل 5.19) (راجع أيضاً الجدولين 5.19 و 6.19).

تنقص البنزوديازيبينات بسرعة من تواتر الهلع ووخامته وتستمر لتكون فعالة لعدة أشهر؛ يعد التحمل الهام للفعل العلاجي غير شائع. قد يحدث عند سحب البنزوديازيبينات، حتى بالسحب التدريجي، ازدياد أعراض القلق ونوب الهلع، وتصل إلى الذروة عند إيقاف الجرعة النهائية. يعجز حوالي 20% من المرضى عن سحب البنزوديازيبين ويبقون على أحد أدوية البنزوديازيبين لفترة طويلة.



الشكل 5.19: تمثيل ترسمي للمساق الزمني لمعالجات الهلع.

تمتلك مضادات الاكتئاب (SSRI و TCA) بدء فعل

منفعة ولكن البينة حول نجاعتها العلاجية غير جازمة. كثيراً ما تستعمل مُحصرات بيتا β الأدرينية على الرغم من عدم إثبات نجاعتها في رهاب المجتمع. ولكنها تمتلك مكاناً في معالجة قلق الإنجاز performance anxiety النوعي كما هو الحال عند الموسيقيين، عندما يكون التدبير العلاجي للرعاش حاسماً. تعادل مدة المعالجة أو تكون أطول قليلاً مما هي في الاكتئاب، وقد تستمر طول العمر.

المعالجة Treatment. الأدوية النسي وُطدت نجاعتها هي SSRI، الباروكسيتين paroxetine، ومثبط MAO، الفينيلزين phenelzine، و RIMA، والمركلوبيميد moclobemide، إذ تُستعمل الجرعات نفسها كما في الاكتئاب. ينجم عن هذه الأدوية درجات مكافئة من التحسن؛ يمتلك الفينيلزين بدء فعل أسرع قليلاً ولكنه يسبب تأثيرات ضائرة أكثر. ذكرت بعض التقارير أن بعض البنزوديازيبينات و SSRIs الأخرى تقدم

الجدول 5.19: الفعالية النسبية للمعالجات الدوائية في اضطرابات القلق.				
اضطراب الهلع	Benzodiazepine بنزوديازيبين	SSRI مثبط واسترداد السيروتونين الانتقائي	TCA مضاد الاكتئاب الثلاثي الحلقات	Other أدوية أخرى
++	+++	+++	MAOI ++	
+	++	++	MAOI ++	
++	++	++	++	++ فينلافاكسين
-	-	-	MAOI +	++ بوسبيرون Bupirone
-/+	++	++	++ (كلوميترامين)	يضاف مضاد الدّهان
+	++	+		
++				

الجدول 6.19: خصائص الأدوية المضادة للقلق.				
البدء	Benzodiazepine بيزوديازيبين	Bupirone بوسبيرون	مضادات الاكتئاب	مضادات الاكتئاب
أعراض أولية منهورة أعراض الامتناع	لا	بطيء	SSRIS مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية	TCAs مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات
الحادة	نعم (حوالي 30%)	لا	أحياناً	أحياناً
المزمنة	نعم (حوالي 10%)	لا	لا	لا
احتمال المفارقة	منخفض	صفر	صفر	صفر
التأثر مع الكحول التأثيرات الضائرة	ملحوظ	قليل		
تهدئة	نعم	لا	لا	بعض TCAs
نساء	نعم	لا	لا	خفيف
قلبية وعائية	لا	لا	لا	نعم
معدية معوية	لا	خفيف	نعم	لا
جنسية	لا	لا	نعم	لا
اكتئاب	أحياناً	لا	لا	لا
المأمونية النسبية للجرعات المفرطة	نعم	نعم	نعم	لا

اضطراب الكرب التالي للرضح

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD)

تتبع الأعراض المميزة التعرض لحادثة كربية رضحية. يتضمن ذلك تكرار المعاناة المستديمة للحادثة الرضحية، واستمرار اجتناب المنبهات المترابطة مع الرضح والخدر (التمل (numbing) العام في الاستجابة واستدامة أعراض التيقظ المتزايدة. وعادة ما يتضح أثناء أخذ القصة المرضية الارتباط مع الحادثة. يُميز PTSD عن اضطراب الكرب الحاد باستدامته إذ تبدأ أعراض الأخير خلال 4 أسابيع. عادة ما يترافق الاكتئاب مع اضطراب الكرب التالي للرضح PTSD ويجب أن يستفسر عن ذلك من القصة المرضية.

المعالجة Treatment كانت البحوث فيها ضعيفة وثمة بعض التجارب القليلة ذات الشواهد. وجميعها على الأغلب تجارب مفتوحة أجريت على عدد صغير من المرضى بعد فترة طويلة من التعرض للمسبب. وقدمت التقارير مجاًلاً واسعاً من الأدوية التي تقدم بعض المنفعة وهذه تتضمن البنزوديازيبينات، وTCAs وMAOIs؛ رخص الباروكستين (SSRI) (20 - 50 ميلي غرام/ يومياً فمواً) الآن لهذا الاستطباب في المملكة المتحدة. يجب أن تكون المعالجة المباشرة المفضلة بعد العارض incident بمساق قصير من مركب بنزوديازيبين لتحسين النوم، والمساعدة في تصغير تجربة الأداء النفسي للرضح الذي قد يؤدي إلى استمرارته. يبدو أن المعالجة المديدة مستطبة بالجرعات المستعملة نفسها في اضطرابات القلق.

اضطراب الكرب الحاد/اضطراب الإحكام

ACUTE STRESS DISORDER/ADJUSTMENT DISORDER

يعد اضطراب الكرب الحاد قلقاً وهو استجابة إلى كرب حديث مفرط جداً. وقد يكون في بعض النواحي تفاعلاً طبيعياً ومفهوماً لأي حدث، وإن المشكلات المترابطة معه ليست فقط الضائقة الوخيمة والأسباب المقلقة ولكن قد يتطور أيضاً الاختطار إلى حالة مستديمة.

المعالجة Treatment يستعمل البنزوديازيبين لمدة قصيرة

وهو الأسلوب المفضل في معالجة القلق الغامر (الهائل) overwhelming الذي يجب أن يخضع للمراقبة. بفرج الدواء بصفة خاصة القلق واضطراب النوم المرافقين. إن أوكسازيبام oxazepam (60 - 120 ميلي غرام/يومياً عن طريق الفم) هو دواء بطيء في بدء التأثير ويسبب اعتماداً وانسحاباً أقل ويُفضّل عن الأدوية التي تدخل إلى الدماغ سريعاً مثل الديازيبام واللورازيبام يجد بعض المرضى صعوبة في الانقطاع عن البنزوديازيبين، لذا يجب الاحتفاظ باستعمالها للمصابين بالضائقة القصوى التي تعرقل الاستراتيجيات الطبيعية للتلازم.

اضطراب القلق المتعمم

GENERALISED ANXIETY DISORDER (GAD)

إن الملمح الأساسي لهذه الحالة هو القلق المزمن. يبدو أن بورة القلق غالباً ما تكون مبتذلة trivial مثل إجراء العمل المنزلي أو التأخر عن المواعيد، التي تكون منيعة على المريض. غالباً ما يرتبط القلق مع الأمراض الأخرى، التي تتضمن التملل، والصعوبة في التركيز، والهيجية، والتوتر العضلي والاضطراب في النوم. يعدّ مساق الاضطراب نموذجياً مزماً مع سّورات في أزمنة الكرب التي غالباً ما ترتبط مع الاكتئاب. إن طبيعتها المزمنة وزيادة سوءها في أزمنة الكرب تساعد على تمييز GAD عن القلق في شكل نوب الملح النراضية المترابطة مع القلق المبكر (اضطراب الملح). يجب استبعاد فرط الدرقية ونفي التسمم بالكافيين.

المعالجة Treatment. شوهد تاريخياً بأن البنزوديازيبينات

أكثر العلاجات فعالية في اضطراب القلق المتعمم، فهي تنقص القلق بسرعة وتحسن النوم والأعراض الجسدية. ولذا يفضل المريض استعمالها ولكن الطبيعة المزمنة لاضطراب القلق المعمم GAD ترفع قضايا مدة المعالجة والتحمل والاعتماد وتفاعلات السحب.

بوسبيرون Buspirone ليس له علاقة بنيوية مع مزيلات القلق الأخرى، وكان أول عامل غير بنزوديازيبيني تتوضح نجاعته في اضطراب القلق المتعمم. وطرز فعله غير واضحة، على الرغم من معرفتنا أنه يكبت انتقال 5HTA عبر

الذي يزود بتفريغ للحالات المقاومة ويمكن استعماله كمعالجة وحيدة.

مدة المعالجة The duration of therapy تعتمد على طبيعة العلة المُسْتَبْطَنَة. فإذا كانت الأعراض متقطعة، وتظهر بالأوضاع المُحْرَضَة للقلق، فقد يكفي الاستعمال المتقطع للبنزوديازيبين (البضعة أسابيع). يتطلب GAD على نحو أكثر نموذجية معالجة لمدة أكثر من 6 - 8 أشهر مع السحب التدريجي للمداواة بعد ذلك. وهذا قد يكفي، ولكن قد يعاني بعض المرضى من قلق وخيم متواصل (دون هدأة) ويكون الملاذ الأفضل هو المعالجة الصائنة المزمدة بالبنزوديازيبين (المضاهئات analogous المديدة المفعول المستعملة في الصرع). إن مثل هذا الإشراف السريري لاستعمال البنزوديازيبين يعدُّ مبرراً لأنه بدون المعالجة، غالباً ما سيستمر المرضى ارتياحهم من الكحول الذي يعدُّ مزيلاً للقلق ومتيسراً لهم على نحو واسع ومتوفر بسهولة.

الرُّهاب النوعي Specific phobia

الرُّهاب النوعي هو خوف محدد بموضوع معين أو حالة معروفة، على سبيل المثال الخوف من العناكب، أو الخوف من الطيران. لا يشك عادة في التشخيص. يكتنف المساق العلاجي من قبل مُعالِج مُدْرَب التعرُّض المتدرج للمنبهات المخيفة وهذا يعدُّ معالجة مختارة ويمكن أن تكون فعالة بشدة. ولكن قد تولد مثل هذه المعالجة بطبيعتها قلقاً وخيماً وربما يُسمح بالبنزوديازيبين عند المرضى الخاضعين تماماً للمعالجة.

الاضطراب الوسواسي القهري

Obsessive-compulsive disorder (OCD)

- يملك الاضطراب الوسواسي القهري مكونين رئيسيين هما:
 - تكرار الأفعال أو الأفكار التي تكون لا إرادية، وتتميز بأن المصابين يولدونها في أدمغتهم ولكنهم لا يحفظونها في عملياتهم الفكرية الاعتيادية أو قيمهم، ولهذا فهي مزعجة جداً.
 - القلق المُحْرَض بحدوث مثل هذه الأفعال أو الأفكار.

التنشيط الانتقائي للمفاعل الشببي السابغ للمشبك لمادة 5HTA. يملك البوسبيرون عمراً نصفياً يعادل 7 ساعات، ويستقلب في الكبد، ويملك مستقبلات فعالة يمكن أن تتراكم في خلال أسابيع. يفتعل إعطاؤه مرتين يومياً، بحال عادة ما يتراوح بين 15 - 30 ميلي غرام فموياً، ولا يتجاوز 45 ميلي غرام يومياً.

يعدُّ البوسبيرون أقل فعالية من البنزوديازيبينات وأبطأ منها ولا يُحسن النوم، ولا ينفع في أعراض سحب البنزوديازيبين. أما ميزته فهي عدم التسبب بالاعتماد أو بتفاعلات السحب ولا يتأثر مع الكحول. يبدو أن البوسبيرون أقل فعالية عند المرضى الذين أخذوا مسبقاً البنزوديازيبينات ولذا ربما يفضل استعمالها عند المرضى الساذجين naïve patients على البنزوديازيبين. وأما سيئته فهي أن تأثيره المزيل للقلق يتأخر لأسبوعين أو أكثر.

يمكن أن تتضمن التأثيرات الضائرة الدوخة، والصداع، والعصبية، والإثارة، والغثيان، وتسرع القلب والنعاس.

الباروكسيتين والفينلافاكسين Paroxetine (SSRI) and

venlafaxine (SNRI) هما فعالان (ومرخصان من أجل اضطراب القلق المعمم GAD في المملكة المتحدة) وقد تبين أن TCAs تمتلك بعض المنفعة. تمتلك هذه الأدوية بدء فعل أبطأ من البنزوديازيبينات، وأقل تحملاً، ولكن تسبب مشكلات أقل من الاعتماد والسحب.

لا تعد الاستجابة المتأخرة في اضطراب القلق المتعمم حاسمة critical كما في القلق الحاد للوضع acute situational anxiety، ويمكن البدء بالبوسبيرون لمدة 6 - 8 أسبوع بمقدار 30 ميلي غرام على الأقل يومياً (خاصة عند المرضى السذج على البنزوديازيبين). ويزداد على 2 - 3 أسابيع لتقليل الأفعال غير المرغوبة؛ يجب تحذير المرضى بأن لا يتوقعوا منفعة فورية. يجب أن يتلقى المرضى الذين لم يستجيبوا دواءً مضاداً للاكتئاب (SSRI أو الفينلافاكسين) لمدة 6 - 8 أسبوع بالجرعة العلاجية الكاملة. ثمة بعض المرضى الذين يفشلون في الاستجابة بمن فيهم لديهم تاريخ طويل من استعمال البنزوديازيبين. قد يكون البنزوديازيبين الدواء الوحيد

أشهر على الأقل، وتسحب على مدى 4 - 8 أسابيع إذا كانوا بحالة جملة. قد يحتاج المرضى المصابين بالعلّة الناكسة معالجة لمدة 1 - 2 سنة لجعلهم قادرين على التعلم ووضعهم في مكان ملائم للأساليب السيكلوجية لمشكلاتهم. تستمر العلل في العديد من الحالات طوال العمر وتعد المعالجة الصائنة المزمّة مُبررة إذا سببت تحسناً هاماً في عافيتهم ووظائفهم. ربّما تكون توليفة من الأدوية مع الأساليب السيكلوجية أنفع ولاسيما في الحالات المقاومة.

اضطرابات النوم Sleep disorders

النوم الطبيعي NORMAL SLEEP

يقضي البشر حوالي ثلث وقتهم في النوم ولكننا لا نفهم تماماً لماذا ننام. النوم هو حالة من عدم الفعّالية تترافق مع فقد الوعي ونقص ملحوظ في الاستجابة للمنبهات البيئية. عندما يسجل مخطط كهربية الدماغ (EEG) والمتغيرات الفيزيولوجية الأخرى مثل نشاط العضلات وحركات العين أثناء النوم (تسمى هذه الطريقة polysomnography)، يظهر طراز النوم الذي يتألف من خمس مراحل مختلفة. يختلف هذا الطراز من شخص إلى آخر، ولكن غالباً ما يتألف من 4 أو 5 دورات من النوم الهادئ المتناوب مع نوم تناقضي أو فاعل ذي حركات عينية سريعة (REM)، مع فترات أطول من النوم التناقضي في النصف الأخير من الليل. يعرف تمثيل هذه المراحل والدورات cycles بمرور الوقت بمخطط النوم hypnogram واستمد أحدها من شخص طبيعي في (الشكل 6.19) وصور النوم التناقضي بباحات مظلمة.

يُقسم النوم الهادئ quiet sleep إلى أربع مراحل، لكل منها مظهر مميز على مخطط كهربية الدماغ، يوجد خلالها ارتخاء متروّج في العضلات وتنفس منتظم أبطأ عند الوصول إلى المراحل الأعمق. تحدث أغلب مراحل النوم الأعمق في النصف الأول من الليل.

يتشابه مظهر مخطط كهربية الدماغ خلال النوم التناقضي paradoxical sleep بالاستيقاظ أو الثعاس. ثمّة تنفس غير منتظم، وفقد تام للتوتر في العضلات الهيكلية وحركات طورية

غالباً ما يبدأ الاضطراب الوسواسي القهري متأخراً في مرحلة المراهقة وبأخذ مساقاً مزمناً واسع الانتشار إذا لم يعالج. يرتبط الاضطراب الوسواسي القهري الذي يبدأ متأخراً في الحياة مع اضطرابات وجدانية أو مع القلق. غالباً ما تخف الأعراض باختصار إذا أُخذ الفرد إلى بيئة جديدة.

المعالجات Treatments تتضمن معالجة سلوكية معرفية وSSRI أو كلوميبرامين clomipramine (أي مضاد اكتئاب يعزز الوظيفة السيروتونينية)، يستعمل بجرعة عالية لفترات أطول من الاضطرابات الاكتئابية. يمكن أن تستعمل مضادات الذهان اللامودجية بجرعة منخفضة والبنزوديازيبينات بنجاح لزيادة SSRIs إذا لم تكن فعّالة تماماً، خاصة عند المصابين بالعرّات tics (تقلص متكرر معتاد في عضلات محددة). لا تزال الجراحة النفسية psychosurgery تستعمل أحياناً من أجل الحالات الوخيمة والمعددة على المعالجة. تعدّ السبل الدماغية المستهدفة من قبل الجراح على نحو مثير للاهتمام هي تلك التي تظهر شذوذات الصورة العصبية (PET) في دراسات اضطراب الوسواس القهري كما في السبل العقدية القاعدية basal ganglia / الجبهية الحجاجية orbit-ocfrontal.

تعليقات عامة على المعالجة الدوائية لاضطرابات

القلق

GENERAL COMMENTS ON DRUG TREATMENT FOR ANXIETY DISORDERS

إن الجرعة الفعّالة من مضاد الاكتئاب المستعملة في القلق عموماً أكبر من الجرعة ذات التأثير المضاد للاكتئاب وتأخذ مدة أطول لظهور التحسينات (على الأقل 4 - 8 أسابيع مقارنة مع 2 - 3 أسابيع في الاكتئاب). يجب أن يداوم المريض على الجرعة العالية التي يستطيع تحملها لمدة 8 أسابيع على الأقل قبل تبديل المداواة. يعدّ تثقيف المريض حاسماً للحصول على التعاون.

غالباً ما تكون مدة المعالجة موضوعاً مثيراً للجدل. تعدّ اضطرابات القلق (بعيداً عن التفاعل الحاد للكرب الحدود ذاتياً) حالات مزمنة قد تتطلب معالجة كالتسي استعملت في الاكتئاب. قد يحتاج المرضى بالنوبة الأولى للمداواة لمدة ستة

أنماط اضطراب النوم

TYPES OF SLEEP DISORDER

مُيزت عدة أنماط لاضطراب النوم وكان تفريقها هاماً، ويُعطى هنا خلاصة بسيطة بالرجوع إلى DSM و ICD أو ICD⁴ ستوضّح المعايير التشخيصية بدقة.

- الأرق *insomnia*: هو النوم بدرجة غير كافية، أو النوم السيء الجودة، ومشاكل الدخول في النوم (الأرق البدئي) أو البقاء في النوم (أرق المداومة) أو الاستيقاظ المبكر.
- فرط النوم *hypersomnia*: تُعاس لها نهارى مفرط.
- خلل النوم *parasomnia*: يحدث عادة في الليل.
- الكوابيس.
- الذعر الليلي.
- المشي النومي.
- اضطراب سلوك حركات العين السريعة الريم REM.
- أخرى
- اضطراب النوم المُحلول (اضطراب النظم اليوماوي).
- متلازمة تلمل الساقين.
- حركات الساق الدورية أثناء النوم.

الأرق *Insomnia*

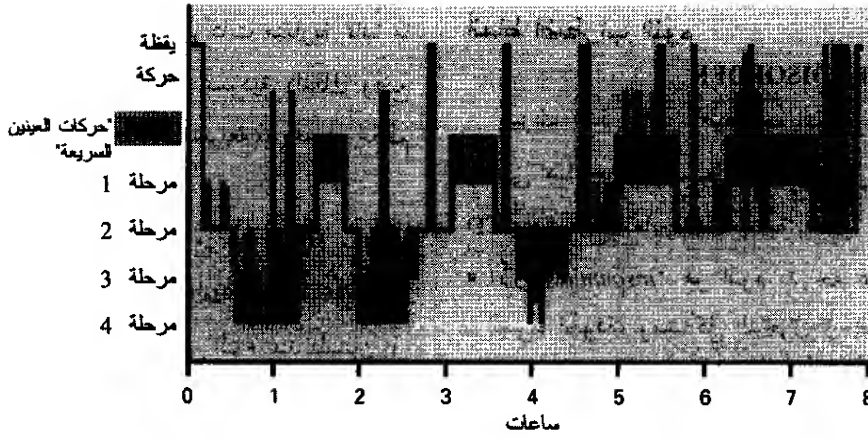
يتميز الأرق بشكوى من النوم السيء *poor sleeping*، أو الصعوبة إما بابتداء النوم أو المحافظة على النوم خلال الليل. يمكن أن يحدث على نحو استثنائي في مساق اضطراب فيزيائي (جسمي) كما في الألم، والاضطراب النفسي مثل الاكتئاب أو اضطراب النوم مثل انقطاع النَّفس النومي. يُعد الأرق عند نسبة كبيرة من المرضى اضطراباً يومياً أولاً ويسبب اعتلالاً اجتماعياً ومهنياً هاماً أو اعتلالاً في الباحات الأخرى الهامة وظيفياً. أظهر مسح واحد نقائص مشامة في جودة الحياة بسبب المورقات عند المصابين بالاضطرابات المديدة مثل السكري.

⁴ DSM-IV: الرابطة النفسية الأمريكية (1994) الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية (DSM-IV)، الطبعة الأولى للرابطة النفسية الأمريكية، واشنطن. رابطة اضطرابات النوم الأمريكية (1992) التصنيف الدولي لاضطرابات النوم: الدليل التشخيصي والرميز. التصنيف الدولي لاضطرابات النوم العاشر لمنظمة الصحة العالمية (1994) ICD-10-WHO تصنيف الاضطرابات النفسية والسلوكية.

متواترة ولاسيما في العينين، تتضمن حركات متقارنة غالباً ما تكون جانبية ولكن قد تكون أيضاً عمودية (لذلك وضع مصطلح النوم ذو الحركات العينية السريعة)، تحدث معظم الأحلام في هذه المرحلة.

تختلف مدة النوم الإجمالي في اليوم ما بين 3 و10 ساعات في الأشخاص الطبيعيين، ووسطياً في الفئة العمرية 25 - 45 عام ما بين 7 و8 ساعات. يتناقص زمن النوم عند المسنين إلى حوالي 6 ساعات بعمر فوق 70 عام، مع ازدياد الفترة (القبولة *napping*) النهارية وتناقص أكثر في زمن النوم الليلي. تختلف كمية الزمن التي تصرف في كل من المراحل الخمسة بين الأشخاص ولاسيما مع العمر مع موجة النوم البطيء التي تكون أقل عند الأشخاص المسنين. يزداد عدد اليقظات *awakenings* بعد بدء النوم أيضاً مع تقدم العمر. يكون لدى الشخص الطبيعي عدة يقظات قصيرة خلال الليل، معظمها غير مُدرك كيقظات ما لم تستمر أكثر من حوالي دقيقتين. ربما لا يلاحظ وعياً كاملاً ولكن قد يمتلك الشخص أفكاراً مختصرة أحياناً حول كم هو مريح أو كم هو سار أن يشعر بأنه لم يحن وقت النهوض حتى الآن مع العودة المباشرة للنوم. إذا كان هناك بعض العوامل خلال الفترة القصيرة من الاستيقاظ التي سببت القلق أو الغضب مثلاً ضجيج طائرة أو شخير القرين أو الرُعب من أنه مُستيقظ فقد يترقى إلى اليقظة الكاملة وفرصة تذكره أكثر. تزداد شكوى الأشخاص من النوم غير المنعش كلما ازدادت أزمته حدوث ذلك. يستعمل زمن النوم المنقضي كنسبة مئوية من زمن النوم في السرير كمقياس لكفاءة النوم *sleep efficiency* (96% من الحالة التي تشاهد في الشكل 6.19).

إن أحد أشيع الطرق لتطور الأرق هو "بمراقبة الساعة" *clock watching*؛ يتحقق الأشخاص من الزمن عند الإيقاظ، ويتذكرونه ويكررون هذه الدورة في عدة أوقات من الليل. إن تذكر الزمن خلال الاستيقاظ العابر يعزز إدراك الأشخاص بالنوم السيء (عسير) (فترات من النوم في الوسط تكون مهمة) ويسبب الغضب والإحباط الذي يؤخر عودتهم للنوم وقد يشجع فيما بعد على اليقظة.



الشكل 6.19: مخطط النوم hypnogram الطبيعي

يلخص (الجدول 7.19) العوامل المؤثرة الأرق.

معالجة الأرق TREATMENT OF INSOMNIA

إن المعالجة في الوقت المناسب للأرق القصير الأمد ذات قيمة، إذ تقي من ترقى الحالة إلى الإزمان، ويصعب تخفيضها عند ذلك. تكون المعالجات السيكلوجية فعالة وقد تكون المعالجة الفارماكولوجية إما غير ضرورية أو تستعمل كمساعدة قصيرة الأمد. تتضمن الأساليب ما يلي:

- معالجة أي سبب مؤثر (كما سبق).
- التنقيف حول العوامل (المثيرة = الزنادية) المؤدية للنوم وطمأنة المريض بأن النوم سوف يتحسن.
- توطيد نوم صحي جيد.
- مراعاة المداواة المنومة.

صحة النوم Sleep hygiene

- المحافظة على أوقات النوم والاستيقاظ بانتظام.
- إنقاص الغفوة (قيلولة napping) النهارية.
- التمرين النهاري (وليس الليلي) والتعرض لضوء النهار.
- اجتناب المنبهات والسجائر عند المساء.
- ترسيخ وقت معين للنوم - الارتقاء بعد النشاط wind down، قد يساعد شرب اللبن.
- اجتناب الانشغال بالتفكير بالمشكلات في السرير.
- يجب أن يكون السرير مريحاً وليس دافئاً جداً أو بارداً جداً.

يملك حوالي 60% من المرضى المصابين بالأرق شذوذاً في النوم عندما يقاس بأسلوب موضوعي ولا يملك بقية المرضى شذوذاً يمكن قياسه في الوقت الحاضر، ومع ذلك فهم عاجزون عن إدراك أعراضهم كما هو الحال عندما يكون النوم قابلاً للقياس.

قد يترافق الأرق أو لا يترافق مع التعب النهائي ولكنه لا يترافق عادة مع نعاس شخصاني subjective sleepiness خلال اليوم. عندما تُقاس نزعة النوم في النهار بوسائل موضوعية (توقيت مخطط كهربية الدماغ النومي) فإن هؤلاء المرضى في الحقيقة يُعدون أقل نوماً من الأشخاص الطبيعيين.

يُحدد زمن الدخول في النوم بثلاثة عوامل، تحدث عند النائم على نحو طبيعي وقت النوم. وتتضمن (a) النظم اليوماوي، مثل ساعة الجسم الطبيعية في الوطاء التي تؤدي إلى الراحة/النوم كجزء من دورة النوم - اليقظة، (b) الإرهاق (التعب) مثلاً الزمن منذ النوم الأخير، يكون عادة 16 ساعة و(c) انخفاض التيقظ النفسي والفيزيائي. إذا تمزقت disrupted إحدى هذه العمليات يصبح حينها ابتداء النوم صعباً، وقد دُرست هذه العوامل من قبل برنامج صحة النوم المعياري sleep hygiene program (راجع أدناه). إن الالتزام الصارم خلال المساق المبكر للأرق بمبادئ النوم الصحية وحدها قد تعيد طراز النوم السابق للمرضى ولكن تكون العمليات اليوماوية عند بعض المرضى أقل ثباتاً ولذا يعدُّ هؤلاء أقل استعداداً لهذه الإجراءات.

الفارماكولوجية

- الأدوية بدون وصفة مثل الكافيين أو الكحول. ينقص الكحول زمن بدء النوم ولكنه يمزق النوم لاحقاً في الليل. إن الاستهلاك المنتظم والمفرط يمزق استمرار النوم، يعد الأرق ملمحاً رئيسياً لسحب الكحول. يسهم المدخول المفرط من الكافيين والثيوفيلين وحتى شرب الشاي والقهوة أو الكولا أيضاً في الأرق.
- إن بدء المعالجة بمضادات اكتئاب محدّدة، خاصة مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (مثل فلوكسيتين، فلووفوكسامين) أو مثبطات قبط أحادي الأمين، ربما تبرز غمق النوم بعد 3 - 4 أسبوع.
- تتضمن الأدوية الأخرى التي تزيد النشاط النورأدريني والسيروتونيني المنبهات مثل الأمفيتامين، والكوكايين والميثيل فينيدات ومحاكيات الودي مثل ناهض المستقبل بيتا (β) الأدريني والساليوتامول والمركبات المترابطة.
- سحب الأدوية المنومة: عادة ما يكون قصير الأمد.
- قد يمزق النوم المعالجة لمُحصّرات المستقبل بيتا الأدرينية، ربما بسبب فعلها السيروتونيني، يفضل دواء محصر ليبتا يعبر الحائل الدموي الدماغية بصعوبة مثل الأتينولول atenolol.

نفسية: ينجم فرط التيقظ عن

- الكرب.
- الحاجة إلى ليلة يقظة مثلاً بسبب مرض الأقرباء أو الأطفال اليافعين.
- أن تكون تحت الطلب on-call.

الفيزيائية:

- الألم، إن التسكين الكافي للحالة يُحسن النوم.
- الحمل.
- السعال أو الأزيز، إن الضغط الكافي للرئتين مع الأدوية المنبهة قد تحسن (بطريقة متناقضة) النوم بإنقاصها الاستيقاظ الناجم عن عسرة التنفس.
- الاضطرابات التنفسية والقلبية الوعائية.
- الحاجة للتبول: قد يؤثر ذلك على توقيت المداواة المدة للبول.
- الاضطرابات العصبية: مثل السكتة، اضطرابات الحركة.
- حركات الساق الدورية أثناء النوم (نفضات متواترة أثناء النزول بعمق في النوم)، قلماً تنقص جودة النوم الشخصاني ولكن الأرجح أن يسببها الشخص القرين بالنوم.

طبية نفسية

- غالباً ما يمتلك المصابون بالقلق الاكتئابية صعوبة الدخول في النوم عند الليل والشكوى من التمليل، والتمزق وعدم الانتعاش في النوم، والاستيقاظ المبكر في الصباح. عندما يُحلل نومهم بواسطة polysomnography، يكون لديهم زمن بدء النوم متطاولاً، ولمة نزعة للنوم ذي الحركات العينية السريعة الذي يحدث في الجزء الأول من الليل، مع نقص النوم الهادئ في الساعة الأولى وبعد بدء النوم وازدياد الاستيقاظ خلال الليل. قد يستيقظون في الصباح الباكر ويفشلون في العودة للنوم ثانية.
- قد تجعل اضطرابات القلق المرضى يشكون من نومهم، إما بسبب نقص استمرارية النوم أو بسبب فترات طبيعية من الاستيقاظ الليلي حيث تكون بطريقة ما أقل تحملاً. تجعل هجمات الهلع الليلي المرضى خائفين من مغادرة النوم.
- سوف ينام المصابون باضطراب ثنائي القطب في الهوس الخفيف أو الطور الهوسي أقل من المعتاد وأحياناً يتبدل طراز نومهم الذي قد يكون تحذيراً مبكراً على نوبة وشيكة.

تمزق التّظّم اليومي Disruption of circadian rhythm

زيجان العمل، إرهاب السفر والروتين غير المنتظم الذي يسبب الأرق، لا يستطيع بعض المرضى النوم عندما يرغبون بذلك.

إن العامل الهام في المعالجة المديدة للأرق هو القلق حول النوم، الذي ينشأ من السلوك التكيفي مما يوجب إلى ازدياد التيقظ والتوتر وقت النوم. ولذا تترافق غرفة النوم بعدم النوم وبأفكار سلبية تلقائية حول عملية النوم التي تحدث عند المساء. تساعد المعالجة السلوكية المعرفية *cognitive behavioural therapy* في التعامل مع الأرق النفسي الفيزيولوجي ويعُدُّ تثقيف المريض وصحة النوم تديباً "كما سبق" علاجاً مختاراً للأرق الأولي المديد. يُدرَّب معالجو السلوك المعرفي بطريقة خاصة على تبديل السلوك والأفكار حول النوم، مع التركيز الخاص على تعلم سلوك تنافر النوم وتلقائية الأفكار السلبية وقت النوم. غالباً ما يكون توفر مثل هذه العلاجات محدوداً ولا يرحب بعض المرضى بها أو قد لا يتمكنوا من الاندماج مع تلك المعالجات.

قد تقوم المعالجة الدوائية بما يلي:

- تفرج الأرق القصير المدة عندما لا يمكن تحسين الأسباب المؤرثة.
- تقي من الترقى إلى مشكلة مديدة بتوطيد عادة النوم.
- تقطع الدائرة المعيبة للقلق حول النوم نفسه.

أدوية الأرق DRUGS FOR INSOMNIA

تفعل معظم الأدوية المستعملة في الأرق كناهضات ago-nists (راجع مستقبلية الغابا GABA) في مستقبلية $GABA_A$ - بنزوديازيبين وتمتلك تأثيرات أخرى عدا فعلها المهدئ المباشر التي تتضمن ارتخاء العضلات، واختلال الذاكرة والرنج، الذي قد يسبب اختلال إنجاز المهارات مثل قيادة السيارة driving. إن هذه الأدوية ذات بدء الفعل ومدة الفعل الواضحين تحدد فترة الليل الذي سيكون أكثر فعالية في الأرق وأقل عرضة للتأثيرات غير المرغوبة خلال اليوم. ربما تصيب الأدوية التي تمتلك مدة فعل أطول الإنجاز الحركي النفسي، والذاكرة والتركيز، ولها أيضاً تأثيرات مزيلة للقلق ومرخية للعضلات.

البنزوديازيبينات Benzodiazepines

يعُدُّ الرصف العام للبنزوديازيبينات ملائماً هنا، مع أن

استطباباتها تمتد بوضوح إلى خارج نطاق استعمالها كمومات. إن جميع البنزوديازيبينات والأدوية الشبيهة بالبنزوديازيبين الحديثة مأمونة وفعالة في الأرق، إذا اختير المركب بالتوقيت الصحيح لبدء الفعل والإطراح. يجب الحذر، مع ذلك، عند وصفها للمصابين باضطرابات مرضية متزامنة مع اضطرابات تنفس ذات علاقة بالنوم مثل متلازمة انقطاع النفس الانسدادي النومي (انظر أدناه) الذي يتفاقم بالبنزوديازيبينات. تظهر التداير المرضية للنوم بأن البنزوديازيبينات تنقص زمن بدء النوم والاستيقاظ أثناء الليل؛ تعد التأثيرات الشخصانية لتحسن النوم أكبر عادة من التبدلات الموضوعية objective، قد يكون ذلك بسبب التأثيرات المزيلة للقلق (تكون الانتقائية منخفضة ما بين التأثير المزيل للقلق والتأثير المهدئ). تعتمد التبدلات الأخرى في هندسة النوم بدرجة ما على مدة الفعل، إذ تمتلك المركبات القصيرة الفعل جداً التأثير الأقل. كثيراً ما يتناقص النوم الخفيف جداً (مرحلة 1) وتزداد المرحلة 2 من النوم. تكبت الجرعات العالية من الأدوية المديدة المفعول الموجة البطيئة للنوم slow wave sleep جزئياً.

تسبب أحياناً المركبات الناهضة (المهدئة sedative) بالاستعمال الحالي تأثيرات متناقضة *paradoxical effects* مثل الاستثارة، والعدوانية وأفعالاً معادية للمجتمع. يمكن التخلص من هذه التأثيرات بتبديل الجرعة زيادة أو نقصاناً (كما في الكلوربرومازين في الحالة الوخيمة الحادة).

السحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تعد البنزوديازيبينات فعالة بعد إعطائها فمواً ولكنها تدخل إلى الدوران بسرعات مختلفة جداً وتعكس سرعة بدء تأثيرها، يعد البرازولام مثلاً alprazolam سريعاً، والأوكسازيبام بطيئاً (الجدول 8.19). يقوم الكبد باستقلاب هذه الأدوية إلى مستقبلات عاطلة، ولكن قد تنتج بعض المركبات مستقبلات فعالة ذات عمر نصفي طويل يطيل فعل الدواء كثيراً، فالكلورديازيبوكسيد chlordiazepoxide، وكلورازيبام clorazepate والديازيبام جميعها مثلاً تشكل الديازيبام منزوع الميثيل desmethyldiazepam (عمره النصفى 80 ساعة).

الاستعمالات Uses. تستعمل البنزوديازيبينات في الأرق، والقلق، وحالات سحب الكحول، وتشنج العضلات الناجم عن عدة أسباب والتي تشمل الكزاز والتشنج المخي والصرع (كلونازيبام، راجع الفصل 20)، والتخدير والتهدئة من أجل التنظير الداخلي وتقوم نظم القلب cardioversion. يحدد اختيار الدواء كمنوم ومزيل للقلق من خلال خواصه الحرائكية الدوائية (راجع الجدول 8.19).

الجرعات Doses تعطى الجرعات الفموية كمزيلات للقلق مع استطبائها (انظر أعلاه) ويظهر (الجدول 8.19) الجرعات الفموية للمنومات، المستحضرات القابلة للحقن injectable preparations.

• مستحضرات وريدية، مثل الديازيبام diazepam 10 - 20 ميلي غرام، يعطى 5 ميلي غرام في وريد كبير (الحفرة أمام المرفق) للتخفيف من الخثار: قد تكرر الجرعة مرة كل 10 دقائق في الحالة الصرعية أو كل 4 ساعات، يعدّ الميدازولام

midazolam بديلاً قصير الفعل في القلق الحاد الوخيم أو الهياج ويستعمل من أجل التنظير الداخلي مثلاً. تعابر الجرعة حسب الاستجابة مثل تدلي الأجناف، والكلام، والاستجابة للأوامر.

• يمتص الديازيبام بالحقن العضلي بطريقة غريبة وقد يكون أبطأ في فعله من الجرعة الفموية، ويمتص اللورازيبام والميدازولام بطريقة أسرع.

التحمل Tolerance لا يبدو أن تحمل التأثيرات المزيلة للقلق هو مشكلة بحد ذاته. وهذا الوضع ليس واضحاً في اضطرابات النوم؛ أظهرت الدراسات على جودة النوم الشخصاني subjective sleep quality وجود تحمل للنجاعة ولكن تشير حوالي نصف الدراسات الموضوعية objective (لمخطط كهربية الدماغ EEG) إلى تناقص هذه التأثيرات بعد 4 - 8 أسبوع، مما يدل على تطور التحمل. يُقال أن ضرورة تصعيد الجرعة نادرة في اضطرابات النوم.

الجدول 8.19: خصائص الأدوية المستعملة في الأرق.

تعمل على نحو انتقائي على تعزيز الغابا GABA	بدء سريع	العمر النصف (ساعات)	الجرعة المعادة (فموية) ميلي غرام	تأثيرات نهائية خُمَار Hangover	الأمومية Safety
زوبيكلون Zopiclone	+	3.5 - 6	7.5	نعم؟	✓
زولبيدم Zolpidem	++	1.5 - 3	10	لا	✓
زاليبون Zaleplon	++	1 - 2	10	لا	✓
تيمازيبام Temazepam	✓	5 - 12	20	نعم؟	✓
لورازيبام Lorazepam	✓	5 - 13	1	نعم؟	✓
لورميتازيبام Lormetazepam	✓	8 - 10	1	نعم؟	✓
نيرتازيبام Nirtazepam	+	20 - 48	5 - 10	نعم	✓
لورازيبام Lorazepam	+	10 - 20	0.5 - 1	نعم	✓
ديازيبام Diazepam	+	20 - 60	5 - 10	نعم	✓
أوكسازيبام Oxazepam	+	5 - 20	15 -	نعم	✓
ألبرازولام Alprazolam	+	9 - 20	0.5	نعم	✓
كلونازيبام Clonazepam	+	18 - 50	0.5 - 1	نعم	✓
هيدرات الكلورال بيتاين الكلورال Chloral hydrate Chloral betaine	x	8 - 12	0.7 - 1	نعم؟	x
كلوميثيازول Clomethia zale	x	4 - 8	192	نعم	x
باربيتورات Barbiturates	x	+	+	نعم	x
بروميثازين promethazine	x	7 - 14	25	نعم؟	✓/x

* يمكن أن تؤخذ خلال الليل، قبل أكثر من 3 ساعات لقيادة المركبة.

البلازمة. قد يسبب التخلي abandonment عن الجرعة الأخيرة مضايقة خاصة. قد يُساعد السحب في الحالات الصعبة بالاستعمال المتزامن مع مضاد الإكتئاب.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. إضافة لما سبق، يمكن أن تصيب البنزوديازيبينات الذاكرة والتوازن. قد ينشأ الخطر عند قيادة السيارات أو العمل على الماكينات بسبب النسوة واعتلال الوظيفة الحركية النفسية بالإضافة إلى النوم (حذر المريض). تحدث النسوة amnesia للأحداث بعد إعطاء الدواء بجرعات وريدية عالية من أجل التنظير الداخلي، والجراحة السنية (مع البنج الموضعي) وتقوم نظم القلب، وقد تكون النسوة في مثل هذه الحالات هبة من الله⁵.

قد تعاني النساء (واحدة من كل 200) من تحيلات جنسية sexual fantasies تشمل الاعتداء الجنسي بعد استعمال جرعات كبيرة من البنزوديازيبين في بعض الجراحات السنية، مما سبب مساءلة قانونية للعاملين الصحيين الذكور. ولقد وجدت المحكمة صعوبة بالغة في تقرير من تصدق. ولم تقع مثل هذه التهم charges من قبل الرجل ضد المرأة.

قد تحدث أحياناً تأثيرات سلوكية تناقضية (راجع ما سبق) واضطرابات إدراكية. قد يحدث الصداع، والدوام giddiness، وانزعاج السيل الهضمي، والأطفاح الجلدية ونقص الشبق libido. تعدّ التفاعلات العكوسة خارج الهرمية بالفلومازينيل flumazenil نادرة.

البنزوديازيبينات أثناء الحمل Benzodiazepines in pregnancy. لم يعرف بالتأكيد أن هذه الأدوية مأمونة، وبالحقيقة فإن الديازيبام يعدّ ماسخاً عند الفئران. لذا يجب اجتناب الأدوية في الحمل المبكر بقدر الإمكان. يجب تذكر أن المأمونية في الحمل ليست فقط مسألة اجتناب الوصفات بعد

الاعتماد Dependence. أظهرت البحوث على كل من الحيوان والإنسان بأن المستقبلات الدماغية تبدل من خصائص استجابتها للمعالجة المزمنة بالبنزوديازيبينات، ولذا سوف تأخذ زمناً للعودة إلى مستويات ما قبل المداواة بعد إيقاف المداواة. تختلف ملامح السحب والاعتماد. ثمة نوع شائع من الاعتماد السيكلوجي مبني على حقيقة أن المعالجة تعمل على إنقاص قلق المرضى واضطراب نومهم ولذا فهم لا يرغبون بإيقاف المعالجة. قد يكون هناك نكس إذا أوقفوا المداواة، حيث تعود الأعراض الأصلية، وتوجد أعراض ارتدادية rebound، ولاسيما بعد إيقاف المنومات، حيث تسيء لاضطراب النوم ليلية أو ليلتين، مع اختفاء بدء النوم الأطول وازدياد الاستيقاظ أثناء النوم الذي يكون شائعاً. توجد في اضطرابات القلق بضعة أيام من ازدياد القلق والعصبية edginess التي تترأ بعدها، على نحو محتمل عند 10 - 20% من المرضى. يندرُ وجود متلازمة الامتناع withdrawal syndrome الأطول التي تتميز بظهور أعراض لم يعانَ منها سابقاً مثل الهياج، والصداع، والدوخة، والهيوجية، والتعب، وتبدد الشخصية، وفرط الحساسية للضوضاء والمنبهات الإحصارية. تتضمن الأعراض الفيزيائية الغثيان، والقيء، والمغص العضلي، والتعرق، والضعف، والألم العضلي أو النفضان والرنج. قد يسبب السحب المفاجئ للجرعات العالية المطولة التخليط، والذهيان، والذهان والاختلاجات. تحسن هذه المتلازمة باستئناف المداواة ولكن تترأ في خلال أسابيع، وتلوم عند عدد قليل من المرضى، وقد خضع هؤلاء المرضى لكثير من الأبحاث مع التركيز الرئيسي على عواملهم الشخصية والمعرفية.

السحب Withdrawal يجب أن تسحب البنزوديازيبينات تدريجياً بعد 3 أسابيع على الأقل من الاستعمال، ولكن يجب أن يكون السحب بطيئاً جداً عند المرضى مديدي الاستعمال، مثلاً، حوالي 0.125 (8/1) من الجرعة كل أسبوعين، على أن ينتهي خلال 6 - 12 أسبوع. يجب أن يكون السحب بطيئاً إذا حدثت أعراض ملحوظة وقد يفيد استبدالها بدواء ذي عمر نصفي طويل (ديازيبام) لتصغير التموجات السريعة في التراكيز

⁵ على الرغم من أن رجلاً لطيفاً سوياً يُعتقد بأنه كان مستلقياً عندما أخبر أن تنظيره الداخلي قد أُعجز. قام بالاعتداء على طبيبه وهذا بالتنظير التناسلي. كان مرتبكاً جداً فيما بعد، واعتذر على نحو متكرر (Lurie Y et al 1990. Lancet 336: 576). اشترى مريض آخر بعد العمل الجراحي السنسي قطعة عاج صينية ثم أذان زوجته لاحقاً بالتهدير.

حدوث الحمل ولكن النساء قد يصبحن حوامل في خلال المعالجات المديدة. تعر البنزوديازيبينات المشيمة ويمكن أن تسبب اضطراب نظم قلبي جنيني ونقص توتر عضلي وصعوبة في الرضاعة، وانخفاض الحرارة وخوفاً تنفسياً عند الوليد.

التأثيرات Interactions. جميعها تؤيد تأثيرات الكحول والمخدرات العصبية الأخرى، وربما تفاقم جميعها صعوبات التنفس الذي يكون مسبقاً مشكوك فيه مثل انقطاع النفس الانسدادي النومي.

الجرعة المفرطة Overdose. تعد البنزوديازيبينات مأمونة بوضوح في الجرعة المفرطة الحادة وتُحَرِّض الجرعة العلاجية $10 \times$ النوم حيث يستطيع بسهولة إيقاظ الشخص منه، وقد قيل أنه لا توجد حالة مسجلة معول عليها حول وفاة من أخذ البنزوديازيبين وحده من قبل شخص ذي صحة فيزيائية جيدة (ولاسيما التنفس)، وهذا يشير بوضوح إلى سلامتها safety (منسب علاجي عالي)؛ حتى كان هذا البيان حقيقياً بدرجة مطلقة، فإن الموت يجب أن يكون نادراً جداً. ولكن حدثت الوفيات من توليفات combinations مع الكحول (توليفة شائعة عند الأشخاص الذين يقومون بالانتحار) وفي مضاعفات فقد الوعي المطولة. يعاكس الفلومازينيل Flumazenil تأثيرات البنزوديازيبين ويفيد في التشخيص والمعالجة (انظر أدناه).

تيمازيپام Temazepam هو أحد أنواع البنزوديازيبين وكان حتى فترة قريبة المنوم الأكثر شعبية، على شكل كبسولة مملوءة بسائل هلامي لين soft gel liquid-filled capsule وكانت سهلة الحقن، وقد جرت معاقرة abused كثيراً مما أدى لسحب المستحضر. يصنّف التيمازيپام الآن كدواء مُضَبِّط controlled drug، ويتوفر كأقراص مع زمن امتصاص ومدة فعل أطول بكثير مما يجعل تأثير الخُمَار hangover أكثر احتمالاً. وبالتالي لم يعد يوصف كثيراً.

مُناهض البنزوديازيبين: الفلومازينيل Benzodia-zepine antagonist: flumazenil هو مناهض تنافسي

لمستقبلات البنزوديازيبين وقد يمتلك بعض الأفعال الناهضة، أي، ناهض الجزئي. تتضمن استعمالاته السريرية معاكسة التهدة بالبنزوديازيبين بعد التنظير الداخلي وفي طب الأسنان والعناية المكثفة. يصبح المريض المهدأ بشدة يقطاً في 5 دقائق. عمره النصفى 1 ساعة أقصر من عمر معظم البنزوديازيبينات (راجع الجدول 8.19)، لذا قد يُحتاج لإعطائه الوريدي المتكرر. وتحتاج فترة الإفاقة للإشراف خشية عودة التهدة؛ إذا استعمل في الجراحة النهارية day surgery لا بد من إخبار المرضى بعدم قيادة السيارة إلى المنزل. تعطى الجرعة 200 ميكروغراماً بالحقن الوريدي على مدى 15 ثانية وتبع بحوالي 100 ميكروغرام على مدى 60 ثانية عند الضرورة، لتصل إلى الجرعة العظمى وهي 300 - 600 ميكروغرام. يفيد الفلومازينيل في تشخيص التسمم الذاتي وفي معالجته أيضاً، حيث يعطى 100 - 400 ميكروغرام بتسريب وريدي مستمر ويضبط حتى اليقظة.

تتضمن **التأثيرات الضائرة** للفلومازينيل القلق والنوب عند المصابين بالصرع المعالجين بالبنزوديازيبين وتورث متلازمة الامتناع عند الأشخاص المعتمدين. ونادراً ما يتحرض القىء.

بوسپيرون Buspiron (راجع ما سبق).

المُؤنومات غير البنزوديازيبينية التي تفعل على مُستقبلة

البنزوديازيبين

Nonbenzodiazepine hypnotics that act at the GABA_A-benzodiazepine receptor

رغم أن هذه المؤنومات ليست ذات قرابة بنيوية مع البنزوديازيبينات إلا أنها تؤثر على مُعقد مُستقبلة كبير الجزئيات ولكن في مقرات مختلفة عن مقرات البنزوديازيبينات؛ يمكن أن تُحصر تأثيراتها بالفلومازينيل، المناهض للمستقبلة. تعد الأدوية التالية الموصوفة فعالة كلها في الأرق، وتعمل قليلاً لإحداث التحمل والأرق الارتدادي وأعراض السحب واحتمال المعاقرة ولكن ثمة معطيات قليلة عن تأثيراتها في الدراسات طويلة الأمد.

الزوبيكلون Zopiclone له بنية سيكلوبيروولونية cyclo-pyrrolone ويمتلك بدء تأثير سريع (حوالي الساعة) ويدوم 6 - 8 ساعات، مما يجعله دواءً فعالاً في المعالجة البدئية والصائبة

النصفي 8 ساعات). يعدُّ الكلورال خطيراً في الفشل الكبدي والكُلوي ويفاقم القرحة الهضمية. لا يتوقع التأثير مع الإيثانول إذ يُستقلَّب كل منهما بإنزيم نازعة هيدروجين الكحول. يبدو كذلك أن الإيثانول يُحرض تشكُّل ثلاثي كلوروإيثانول الذي يصل إلى تراكيز بلازمية أعلى إذا أُعطي بالتزامن مع الكحول ويزيد التهذؤ. إن التريكلوفوس (Triclorol) Triclorol (Triclorol) والبيتاين كلورال (Welldorm) مركبان متقاربان.

الكلوميثازول Clomethizole ذو علاقة بنيوية مع الفيتامين B1 (الثيامين thiamine) وهو منوَّم، مهدئ ومضاد للاختلاج. هو بالمقارنة خالٍ من الخُمار hangover؛ قد يسبب التهيج الأنفي والعُطاس. يحدث اعتماداً ويجب استعماله لمدة وجيزة دائماً. يخضع عند إعطائه الفموي للاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي first-pass metabolism (الذي يكون معيَّاً عند المسنين والمصابين بضرر كبدي كحولي فيكون لدى هؤلاء تراكيز بلازمية ذروية أعلى)، ويعادل عمره النصفي 4 ساعات (مع تفاوت عند المسنين أكبر مما هو عند الفتيان)، يمكن إعطاؤه أيضاً حقناً داخل الوريد.

الباربيتورات Barbiturates تمتلك منسباً علاجياً منخفضاً، فقد تعرض مثلاً جرعة مفرطة صغيرة نسبياً الحياة للخطر، وتسبب الاعتماد أيضاً وهي من الأدوية الشعبية التي كان يتم معاققتها. يعد استعمال الأدوية المتوسطة المفعول (أميلوباربيتال amylobarbitol)، البوتوباربيتال butobarbitol، والسيكوباربيتال secobarbitol) محدوداً الآن للأرق الخفيف المعتدل عند المرضى الذين يأخذون مسبقاً الباربيتورات (يجب اجتنابها عند المسنين). يستعمل الفينوباربيتال phenobarbital المديد المفعول في الصرع (راجع فصل 20)، ويستعمل الثيوبنتال thiopental في التخدير (راجع الفصل 18). قد تمتلك الجرعة المفرطة التالية للتسمم الذاتي بالباربيتورات المنومة ملامح وخيمة تتضمن نقص ضغط الدم (الذي قد يؤدي إلى الفشل الكلوي)، وانخفاض الحرارة، والخمود التنفسي والغيبوبة. قد تكفي الإجراءات الداعمة بالسوائل الوريدية لإعادة الضغط الوريدي المركزي ونتاج القلب بالنتيجة، إذا فشل ذلك، يستعمل دواء ذو تأثير على

للأرق. قد يسبب عند سحبه مشكلات أقل من النيزوديازيبينات. تطول مدة فعله عند المسنين وفي قصور الكبد. يعاني حوالي 40% من المرضى من مذاق قلوي معدني metallic aftertaste. يجب الحرص بالمداواة المصاحبة التي تصيب السبيل الاستقلابي (راجع الجدول a2.19). تعادل جرعته 3.75 – 7.5 ميلي غرام فمياً.

الزولبيديم Zolpidem يمتلك بنية تشبه إيميدازوبيريدين imidazopyridine وبدء فعل سريع (30 – 60 دقيقة) ومدة فعل قصيرة، يمتلك المرضى فوق عمر 80 عاماً تصفية أبطأ لهذا الدواء.

زاليبون Zaleplon هو بيرازولوبيريدين pyrazolo-pyrimidine، يمتلك بدء فعل سريع ومدة فعل قصيرة. أظهرت الدراسات على الإنجاز الحركي النفسي عند المتطوعين volunteers بأنه لا يمتلك تأثير على المهارات الحركية النفسية، بما فيها مهارات القيادة عندما أخذ قبل 5 ساعات من الاختبار. يعني ذلك أنه يمكن أخذه خلال الليل (حتى عند المرضى الذين يحاولون الدخول في النوم لزم من طويل أو يستيقظون خلال الليل ولا يستطيعوا العودة للنوم) دون تأثير خُماري hangover.

أدوية أخرى تفعل على مُستقبلة البنزوديازيبين

OTHER DRUGS THAT ACT ON THE GABA_A BENZODIA-ZEPINE RECEPTOR

تعزز هيدرات الكلورال والكلوميثازول والباربيتورات أيضاً وظيفة الغابا GABA ولكن تمتلك جرعاتها العالية قدرة إضافية مباشرة على فتح قناة الكلوريد الغشائية (راجع الشكل 4.19)؛ قد يؤدي هذا إلى خمود تنفسي مميت محتمل ويشرح منسبها العلاجي المنخفض. لهذه الأدوية أيضاً نزعة للمعاورة abuse وسوء الاستعمال misuse وتعدُّ خطأً ثانياً للمعالجات second-line treatments.

هيدرات الكلورال Chloral hydrate يمتلك بدء تأثير سريع (30 – 60 دقيقة) ومدة فعل 6 – 8 ساعات. وهو طليعة دوائية، يستقلَّب بسرعة بإنزيم نازعة هيدروجين الكحول إلى ثلاثي كلوروإيثانول trichloroethanol المنوم الفعّال (عمره

التقلص العضلي القلبي (راجع الفصل 22). يُحسّن حجم البول الجيد (مثلاً 200 مللي لتر/ساعة) إطراح الدواء. تعجّل قلونة البول نزع الفينوباربيتال (حمضي، $pK_a = 7.2$) كما تعمل الجرعات المكررة من الفحم النباتي المنشط activated charcoal. قد يُحتاج إلى الإرواء الدموي haemoperfusion أو الديال dialysis في حالات خاصة وخيمة ومعقدة.

أدوية أخرى تُستعمل في الأرق

Other drugs used in insomnia

مُضادات الهيستامين Antihistamines. تحتوي معظم علاجات النوم المسجلة الملكية proprietary (المتاحة دون وصفة) على مُضادات الهيستامين. يمتلك البروميثازين (فرغان) Promethazine مدة بدء بطيئة (1 - 2 ساعة) ومدة فعل طويلة (عمره النصفى 12 ساعة). وينقص بدء النوم والاستيقاظ خلال النوم بعد جرعة مفردة ولكن لا توجد دراسات تبين تحمل فعله. يستعمل أحياناً عند الأطفال كنوم. لا توجد دراسات ذات شواهد تظهر تحسن النوم بعد مُضادات الهيستامين الأخرى. يستعمل التريميرازين trimeprazine (أليممازين alimemazine) للتهذئة القصيرة الأمد عند الأطفال. تمتلك معظم مُضادات الهيستامين المهدئة فعلاً طويلاً نسبياً وقد تسبب تهذئة نهائية.

مُضادات الاكتئاب Antidepressants. عند المريض المكتئب غالباً ما يترافق تحسن المزاج مع تحسن النوم الشخصاني subjective sleep لذلك فإن اختيار مضاد الاكتئاب يجب أن لا يكتنف عادة تأثيرات إضافية من أجل النوم. وعلى الرغم من هذا، من المرجح أن يستمر بعض المرضى بالمداواة القصيرة الأجل، إذا كان هناك تحسن قصير الأمد، حيث يعطى في هذه الحالة الميرتازابين mirtazapine أو النيفازودون nefazodone كمضاد فعال للاكتئاب مع تأثيرات تشجع على النوم.

قد تكون الأدوية المضادة للاكتئاب، ولاسيما التي تملك تأثيرات إحصار $5HT_2$ ، فعالة في الأرق المديد. (راجع الجدول 6.19).

مُضادات الدُهان Antipsychotics استعملت لتعزيز النوم

في الأرق المقاوم. الذي يحدث كجزء من اضطراب دُهانسي، الذي قد ينتج من توليفات مناهضة لمستقبل $5HT_2$ ومستقبل ألفا- 1 (α_1) الأدرينية ومستقبل H_1 الهيستامينية بالإضافة إلى تأثيراتها الرئيسية كمناهضة للدوبامين. يؤدي فعلها المديد إلى تهذئة نهائية واضطرابات حركية خارج هرمية قد تنجم عن حصار مستقبل الدوبامين (راجع مُضادات الدُهان). استعملت مع ذلك مُضادات الدُهان الحديثة مثل كويتيابين quetiapine أحياناً في الأرق المعند intractable insomnia.

ميلاتونين Melatonin، الهرمون المنتج من الغدة الصنوبرية pineal gland خلال الظلام، جرى استقصاؤه من أجل الأرق وتبين أنه غير فعال. نبّهت الطبيعة المؤثرة impressive للنظم النهاري في إفراز الميلاتونين إلى الاهتمام باستعمالاته العلاجية ليعيد وضع النظم اليوماوي circadian rhythm للوقاية من "تلكؤ النفاثة jet-lag" في رحلات الانتظار الطويل ومن أجل العمى blind أو الرؤية الجزئية عند الأشخاص الذين لا يستطيعون استعمال ضوء النهار ليتأزر مع نظمهم الطبيعي. ثمة خلاف حول الجرعة والتوقيت العلاجي ولا تتوفر المستحضرات الصيدلانية عموماً في معظم البلدان.

المستحضرات العشبية Herbal preparations أظهرت التجارب السريرية المُعشاة بعض التأثيرات للفاليريان valerian في الأرق الخفيف أو المعتدل hops والخزامى lavender ومركبات عشبية أخرى واعدة في الدراسات الارتياحية pilot studies النسي تتابع في الوقت الحاضر على نحو كامل.

خلاصة المعالجة الدوائية للأرق

Summary of pharmacotherapy for insomnia

- قد تكون المعالجة الدوائية فعالة لفترة قصيرة (2 - 4 أسابيع).
- قد يحتاج بعض المرضى لمداواة مديدة.
- المعالجة المتقطعة، مثلاً تؤخذ فقط في الليالي التي تحدث فيها الأعراض، وهي المفضلة، وغالباً ما تكون ممكنة بالمركبات الحديثة القصيرة الفعل.
- لا يعد الانقطاع عن الأدوية المنومة مشكلة في العادة إذا كان المريض على علم بما يتوقع. سيكون هناك فترة قصيرة

(عادة 1 - 2 ليلة) من الأرق الارتدادى عند إيقاف الأدوية
النزلة الذي يمكن أن يُحسن بالسحب المرحلي.

فرط النوم HYPERSOMNIA

اضطرابات التنفس ذات العلاقة بالنوم Sleep-related breathing disorders تسبب نعاساً نهائياً مفرطاً، قلماً يعالج بالأدوية. لا يمكن إلغاء النعاس sleepiness الناجم عن التمزق الليلي لمتلازمة انقطاع النفس الانسدادي النومي على نحو تام بالمعالجة المعيارية بالضغط الإيجابي المستمر للمسلك الهوائي طوال الليل، واستعمال الأدوية التي تعزز اليقظة مثل مودافينيل modafinil، الذي يجري تقييمه عند هؤلاء المرضى.

التغفيق (داء النوم الانتباضي) Narcolepsy يعد التغفيق اضطراباً عصبياً ويتميز بنعاس مفرط نهاري (EDS) يترافق عادة بالجملة cataplexy (نوب من الضعف والتيقظ الانفعالي). تترافق هذه الأعراض غالباً بكبح تبارز السهاد Intrusion into wake fullness كأحد عناصر النوم ذي الحركات العينية السريعة (REM)، كحالة عابرة تسبق النوم.

تعد المنبهات فعالة في معالجة النعاس المفرط النهاري EDS الناجم عن التغفيق. تتضمن العوامل الملائمة الديكسامفيتامين dexamfetamine والميثيل فينيدات methylphenidate والموادافينيل modafinil.

الأمفيتامين Amphetamine يطلق النواقل العصبية المخزنة على نحو رئيسي وهي الدوبامين والنورأدرينالين في الدماغ. يسبب هذا استثارة سلوكية مع ازدياد اليقظة وارتفاع المزاج وازدياد النشاط الفيزيائي.

الديكسامفيتامين Dexamfetamine هو مُصاوغ ميم dextrorotatory isomer للأمفيتامين، وهو أكثر فعالية بمرتين عند الإنسان من المصاوغ الميسر وهو الأمفيتامين الرئيسي الموصوف. يمتص بسرعة وتختلف مدة فعله بين الأفراد. يكتشف معظم المصابين بالتغفيق أن الجرعة المثالية هي مرتين يومياً للمحافظة على اليقظة خلال اليوم.

يكتشف حوالي 40% من المرضى المصابين بالتغفيق، أنه لابد من زيادة الجرعة، وهذا يشير للحمل، وعلى الرغم من

عدم حدوث الاعتماد الفيزيائي، فتمتد حمود نفسي وفيزيائي لدى سحب الدواء.

تتضمن التأثيرات غير المرغوبة العصبية والتحمل والأرق وكبت الشهية، وفقد الوزن وازدياد ضغط الدم وسرعة القلب. تعد معاقرة abused الأمفيتامين شائعة بسبب تأثيراته المنبهة ولكن يندر ذلك في التغفيق.

الميثيل فينيدات Methylphenidate يطلق الدوبامين المختزن، ولكن ينجم معظم فعله عن تثبيط النواقل العصبية المركزية. تتشابه تأثيراته وتأثيراته الضائرة كثيراً مع الأمفيتامينات. يمتلك الميثيل فينيدات توافراً مجموعياً منخفضاً وبدء فعل بطيء، مما يجعله أقل إمكانية للمعاقرة. تعد مدة تأثيره قصيرة (3 - 4 ساعات) لذا يحتاج المصابون بالتغفيق لخطوة من أجل توقيت أقرصهم لتلائم نشاطهم اليومي. وتستعمل أيضاً في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (انظر أدناه).

موادافينيل Modafinil هو عامل يعزز اليقظة وأما آلية فعله الطبية البيولوجية النوعية فهي غامضة. يزداد تراكيز الدوبامين الدماغي بعد الإغطاء المزمّن عند الحيوانات لكنه لا يمتلك تأثيراً منبهاً علنياً شبيهاً بالأمفيتامينات. يبدو أنه يمتلك بدء فعل بطيء ويدوم فعله حوالي 8 - 12 ساعة، ويكون احتمال معاقرة منخفضة جداً. يستعمل الموادفينيل في التغفيق وأنواع أخرى من فرط النوم وقد دُرّس عند الأشخاص الطبيعيين الذين يحتاجون للبقاء متيقظين لفترات طويلة ويعملون على نحو جيد.

يحتاج المرضى في التغفيق عادة لمنبه من أجل فرط النوم ويحتاجون TCA أو SSRI من أجل الجمدة، لذا يجب الانتباه بعناية لهذه التواليف. يجب عدم إعطاء الديكسامفيتامين والميثيل فينيدات مع مثبطات MAO. ثمة تأثر ما بين الميثيل فينيدات وTCAs (فرط ضغط الدم) وSSRI المضادة للاكتئاب. يبدو أن الموادفينيل والميثيل فينيدات وديكسامفيتامين قد تشارك مع بعضها دون نتائج ضائرة (يستعمل الموادفينيل بانتظام أحياناً ويضاف الديكسامفيتامين بأسلوب متقطع عندما تكون ذروة اليقظة حرجة بوجه خاص). يُعجل الموادفينيل من

استقلاب موانع الحمل الفموية فينقص من نجاعتها.

الجمدة **Cataplexy** تعالج الجمدة بأسلوب فعال بأدوية إحصار قبط 5HT مثل الكلوميبرامين *clomipramine* أو الفلوكسيتين *fluoxetine* أو بعض الأدوية المضادة للاكتئاب الأخرى مثل الريبوكسيتين *reboxetine*.

خَطَلُ النوم PARASOMNIAS

الكوابيس **Nightmares** تنشأ أثناء النوم ذي الحركات العينية السريعة (REM) وتذكر من قبل المريض على أنها أحلام بنوية وغطية، غالباً تكون مزعجة بشدة. يستيقظ المريض تماماً ويتذكر الحلم. قد تكون طرق المعالجة السيكلوجية ملائمة مثل برنامج التدريب على الحلم، وابتكار نهايات مختلفة. قد تتعرض في عدد قليل من الحالات حوادث ضائرة مثل الذبحة بالكوابيس الراجعة، فقد يكون من الملائم اعتماد المعالجة الدوائية بمضادات الاكتئاب ذات التأثير الكابت الملحوظ على النوم ذي الحركات العينية السريعة مثل الفينيلزين *phenelzine* الذي يثبط MAO. تعد الكوابيس ولاسيماً من النوع الضائقي distressing مُلَمَحاً من ملامح اضطراب الكرب التالي للرضح. أشارت دراسة إلى المنفعة من العوامل الفارماكولوجية المختلفة ولكن لم يظهر أي دواء منها التفوق. يفضل العديد استعمال مُحصر 5HT مثل الترازودون *trazodone* أو النيفازودون *nefazodon*.

الدَّعْر الليلي والمشي التومي - Night terrors and sleep walking

ينشأ الدَّعْر الليلي والمشي التومي من موجة النوم البطيئة ويتعايشان غالباً معها. ثمة قصة مرضية من الطفولة عادة، وغالباً من تاريخ عائلي. يشيع أن تتوافق السَّورات exacerbations مع فترات من الكرب وسوف يزيد الكحول منها. يجلس المريض في الدَّعْر الليلي، أو يقفز من نومه العميق (غالباً في الليل المبكر) مع بكاء عالٍ ويبدو فرعاً ويتحرك بعنف، وأحياناً يؤذي نفسه والآخرين، يبدو أنه نائم وغير متواصل وغالباً ما يعود للنوم دون أن يدرك ما حدث. يعتقد أن هذا الرعب يتدفق من القلق عبر المراكز الدماغية العميقة النسي تكون عادة مشبلة بآليات قشرية. تحدث هذه

الاضطرابات عند 30% من الأطفال الطبيعيين ولكنها تصبح مزعجة وغالباً خطيرة عند البالغين. يمكن معالجتها بنجاح بالبنزوديازيبينات مثل كلونازيبام أو SSRI مثل الباروكسيتين. قد تميز نوب الهلع الليلي عن الدَّعْر الليلي بأن المريض يكون مستيقظاً تماماً قبل وصول أعراض الهلع إلى ذروتها.

اضطراب السلوك ذي الحركات العينية السريعة REM

behaviour disorder وصف في البدء في عام 1988، ويتضمن نقص الشلل *paralysis* خلال نوم الريم REM الذي تحدث فيه الأحلام، وغالباً ما يكون شديداً وقد يصيب المريض نفسه أو الآخرين. قد يحدث بأسلوب حاد كنتيجة للامتناع عن الدواء أو الكحول، ولكن مظهره المزمن قد يكون مجهول السبب أو قد يترافق مع اضطراب عصبي (حوالي 50% منها) يعد أشيع عند المرضى المسنين. لقد وُصفت المعالجة الناجحة بالكلونازيبام *clonazepam* أو *clonidine* حيث ينقص نوم الريم REM دون أن تزيد من اليقظة.

اضطرابات النوم الأخرى

OTHER SLEEP DISORDERS

مُتَلَاذِمَة تَمَلَمَل الساقين **Restless legs (RLS)**

syndrome هو اضطراب يحدث عادة قبل بدء النوم ويتميز بأحاسيس مرفوضة، يُسبب غالباً إلحاحاً لا يقاوم في حركة الساقين. يوصف هذا الإحساس بالتنميل *crawling*، والتوجع *aching*، والنحر *tingling*، ويفرج ذلك جزئياً أو كلياً بحركة الساق، ويعود بعد توقف الحركة. يمتلك معظم المرضى إذا لم يكن جميع المصابين هذه الشكوى اضطراباً دورياً في حركات الطرف (PLMD). الذي قد يحدث على نحو مستقل عن RLS متلازمة تمللمل الساقين. تتضمن حركات الطرف الدورية حركات غطية عالية في الساقين عادة. وتحدث على نحو متكرر (غودجياً كل 20 - 40 ثانية) خلال الليل. قد توقظ المريض الذي يشتكي من النعاس النهاري وأحياناً من الأرق، وغالباً ما يوقظ القرين النائم، الذي يرفض عادة. تعد RLS و PLMD من اضطرابات الحركة وقد تستجيب لمستحضرات ليفودوبا *levodopa* بينما لا تزال ناهضات الدوبامين مثل

روبينيرون ropinirole والمعالجات الأخرى مثل الغابابنتين gabapentin قيد الاستقصاء.

اضطرابات جدولة النوم Sleep scheduling disorders.

غالباً ما تلتبس اضطرابات النظم اليوماوي مع الأرق ويمكن أن يتجليان معاً عند المريض نفسه. يحدث النوم في الزمن الخاطئ في اضطرابات جدولة النوم مثلاً في زمن لا يتناسب مع العمل، أو الالتزامات العائلية أو الاجتماعية. قد يكون الطراز النموذجي هو الصعوبة في ابتداء النوم لعدة ليالي ويكون ناجماً عن الكرب، حالما يستمر الشخص بالنوم الجيد إلى الصباح فإنه يعوض النوم المفقود. بعد ذلك يكون زمن النوم الأخير نموذجاً لبداية النوم متأخراً وتصبح فترة النوم أكثر تأخيراً حتى يصبح نوم الشخص في النهار بدلاً من الليل. يعد البرنامج السلوكي مع استراتيجيات التعرض للضوء ملائماً مع المعالجة الدوائية كمساعد، مثل الميلاتونين لتساعد في العودة إلى جدول النوم - يقظة.

أدوية داء ألزهايمز⁶ (الخرف)

Drugs for Alzheimer's disease (dementia)

وصف الخرف كمتلازمة ناتجة عن مرض دماغي، ذات طبيعة مزمنة أو مترقية حيث يوجد اضطراب متعدد في الوظائف القشرية العليا، تتضمن الذاكرة، والتفكير، والتوجه، والإدراك، والفهم، والحساب، والقدرة على التعلم، واللغة والمحاكمة دون تغييم الوعي⁷. إن التدهور في التحكم الانفعالي والسلوك الاجتماعي أو الدافع قد يترافق مع الاعتلال المعرفي cognitive impairment أو يسيقه. يعد داء ألزهايمر والداء الوعائي (العديد الاحتشاءات) أشيع نماذج الخرف، إذ يؤلف حوالي 80% من أنواع الخرف. يترافق داء ألزهايمر بترسب النشواني - بيتا Beta-amyloid في النسيج الدماغي وشذوذ

في فسفة phosphorylation بروتينات تاو Tau داخل الخلية، مسبباً شذوذات في التجمع النسيجي microtubule assembly والانحماص في هيكل الخلية. تصاب الخلايا الهرمية القشرية وما تحت القشرية بوجه خاص.

يعادل انتشار الخرف في البلدان الغربية أقل من 1% في الفئة العمرية 60 - 64 عاماً، ويتضاعف مع كل خمس سنوات ليشكل حوالي 16% في الفئة العمرية 80 - 84 عاماً. إن الأثر الانفعالي للخرف على الأقرباء ومقدمي الرعاية والتكلفة على المجتمع من حيث الدعم الاجتماعي وتسهيلات الرعاية يكون كبيراً جداً. لذلك يكون الدافع ملحاً للأسلوب الفعال من المعالجة.

تشير البيئة إلى تناقص الانتقال الكولينسي المفعول في داء ألزهايمر. تفعل جميع العوامل التي تنفع لهذه الحالة على تعزيز نشاط الأسيتيل كولين من خلال تثبيط الأسيتيل كولينستراز الذي يستقلب أو يعطل الأسيتيل كولين المنطلق مشبكياً. ولذا يبقى الأسيتيل كولين قابلاً للاستعمال لمدة أطول. تصنف الأدوية الفردية بحسب نمط التثبيط الإنزيمي التي تسببه. صُنِفَ الدونيبزيل Donepezil كعامل عكوس يرتبط مع إنزيمات الكولينستراز ويدوم لدقائق فقط، بينما يعدُ الريفاستممين rivastigmine مثبطاً لاعكوساً كاذباً يدوم لعدة ساعات. يترافق الغلاتامين galantamine مع تثبيط عكوس وتعزيز لفعل الأسيتيل كولين على المستقبلات النيكوتينية⁸. تبين التجارب السريرية بأن هذه العوامل تنتج زيادة أولية في المقدرة المعرفية للمريض. قد تترابط بمنافع شاملة، تتضمن تحسن المظاهر غير المعرفية مثل الاكتئاب. ولكن الأدوية لا تبدل العملية المستبطنة، يتوازي التقدم المستمر في المرض مع تناقص إنتاج الأسيتيل كولين والخطط في المعرفة.

تتضمن التأثيرات النافعة للأدوية ما يلي:

- تثبيت الحالة مبدئياً وأحياناً تحسين الوظيفة المعرفية.
- تأخير سرعة الانحطاط الإجمالي (مع تصعيد مستويات الدعم المطلوب).

⁸ فئة مُناهضات لاعكوسة، ولكن بدون دهشة، ليس لها مكان في المداواة (غاز الأعصاب السارين sarin nerve gas على سبيل المثال).

⁶ ألبوس ألزهايمر (1964-1915) طبيب نفساني ألماني درس أدمة المصابين بالخرف والشيخوخة وربط موجوداته الهيستولوجية مع الملامح السريرية.

⁷ ICD-10 النظام التشخيصي.

• تأخير بدء الحرف الوخيم.

الجرعات الفموية Doses p.o. are

دونبيزيل donepezil 5 - 10 ميلي غرام ليلاً، تزداد حتى 10 ميلي ليلاً بعد شهر واحد.
غالانتامين galantamine 4 ميلي غرام مرتين يومياً تزداد حتى 8 - 12 ميلي غرام مرتين باليوم بفترات كل 4 أسابيع.
ريفاستغمين rivastigmine 1.5 ميلي غرام مرتين باليوم تزداد حتى 3 - 6 ميلي غرام مرتين باليوم بفترات كل أسبوعين.

التأثيرات الضائرة Adverse effects الحتمية تتضمن الأعراض كولينية المفعول مع الغثيان، والإسهال، والمغص البطني الشائع. قد يوجد بطء قلبي وإحساس جيبي أذيني أو أذيني بطيني. يحدث أيضاً السلس البولي، والغشي، والاختلاجات والاضطرابات النفسية، يظهر أن زيادة الجرعة السريعة تجعل الأعراض أوضح، يعدّ التسمم الكبدى نادراً ويرتبط مع الدونبيزيل.

غالباً ما يرافق التدهور الوظيفي في حَرَف داء ألزهايمر باضطراب سلوكي حاد ويطور مجاًلاً من الأعراض الذهانية. تكون المعالجة بالأدوية اللاعلاجية هي المفضلة عندئذ لأنها تُحَرِّض تأثيرات ضائرة أقل من مُضادات الذهان الكلاسيكية.

المواد الأخرى Other substances التي قُيِّمت في داء ألزهايمر تتضمن مُضاد التأكسد وهو فيتامين E، ومثبط أكسيداز أحادي الأمين غط B، السيلييجين selegiline (راجع الفصل 20). وخلاصة نبات الجينكوبيلوبا ginkgo biloba، الذي يعتقد أن له نشاطاً مضاداً للتأكسد ونشاطاً كوليني المفعول. قد تمتلك الإستروجينات والعوامل المضادة للالتهاب اللاستيرويدية أيضاً تأثيرات مُحصنة.

أدوية اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط

Drugs in attention deficit/hyperactivity disorder

يتميز اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (ADHD) بعدم الانتباه، والاندفاعية وفرط النشاط الذي يتجلى قبل عمر سبع سنوات، ويسبب اختلالاً غير الحالات كمقابل لحداثه فقط في المدرسة أو ضمن المنزل. تستعمل بعض الأنظمة

إن وحامة النقص الإدراكية Cognitive deficits عند المرضى الذين يعانون أو يشتبه بإصابتهم بالحرف يمكن أن تحدد كمياً بوساطة جدول من 30 نقطة بسيطة، بفحص الحالة النفسية الأدنى (MMSE) لفولشتاين mini mental-state examination folstein. يشير الحَرَز score من 21 - 25 إلى داء ألزهايمر الخفيف، و 10 - 20 إلى المعتدل وأقل من 12 إلى الوخيم. يستعمل أيضاً MMSE لرصد الترقى.

بالنظر إلى البينة المحدودة للمنفعة الإجمالية مع علاقتها مع التكلفة، فإن استعمال هذه الأدوية يعد موضوعاً للمناقشة ولكنها تتبع وضع الممارسة.

يوصي المعهد الوطني في المملكة المتحدة "UK" للامتيانز السريري بتوفير كل من الغالانتامين galantamine أو الدونبيزيل donepezil، أو الريفاستغمين rivastigmine كعلاج مُساعد عند المرضى ممن تجاوزوا 12 نقطة حسب حَرَز MMSE، بحسب الحالات التالية:

• يجب أن يشخص داء ألزهايمر ويُقَيِّم في عيادة تخصصية، يجب أن تقيم هذه العيادة أيضاً الوظيفة المعرفية، الشاملة والسلوكية، ونشاطات المعيشة اليومية وإمكانية المطاوعة مع المعالجة.

• يجب الشروع بالمعالجة من قبل اختصاصيين ولكن يستمر بها من قبل الممارس العام تحت بروتوكول رعاية مشتركة.
• يجب أن يلتس مقدمو الرعاية carers النظر في الحالة قبل المعالجة وأثناءها.

• يجب أن يقيم المريض كل 2 - 4 أشهر بعد توطيد الجرعة الصائنة، يجب الاستمرار بالمعالجة الدوائية فقط إذا تحسن حَرَز MMSE أو لم يتدهور وأظهر المريض تحسناً في التقييم السلوكي والوظيفي.

• يجب أن يُقَيِّم المريض كل 6 أشهر ويجب الاستمرار بالمعالجة الدوائية على نحو طبيعي فقط إذا بقي حَرَز MMSE فوق 12 نقطة وإذا اعتبرت المعالجة ذات تأثير نافع على الحالة الوظيفية الشاملة والسلوكية.

الأدوية والمهمات الحاذقة

Drugs and skilled tasks

قد تؤثر الأدوية على إنجاز المهمات الحاذقة وقيادة السيارات، وينبغي مراعاة مقتضيات هذه القضية الهامة.

تؤثر العديد من الأدوية على الإنجاز، ليس فقط الأدوية النفسانية التأثير⁹ (ومن بينها مُضادات الاكتئاب المهدئة، والبنزوديازيبينات، والمنومات ومُضادات الدُهان وكلها من أوضح الأمثلة) بل أيضاً مُضادات الهيستامين ومُضادات المُسكارين والمُسكنات التي تتضمن بعض مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية (مثل الإندوميثاسين indomethacin)، ومُضادات الصرع ومُضادات السكري (نقص سكر الدم) وبعض خافضات ضغط الدم. أما الكحول والحشيش cannabis فقد نوقشنا في الفصل 10.

تقع على عاتق واصفي الدواء prescribers مسؤولية رئيسية هنا لتحذير المرضى ولا بدّ للذين يحتاجون لقيادة السيارة في عملهم أن يختاروا أدوية تكون مسؤوليتها قليلة بإحداث الخلل. يجب على المرضى الذين يتوجب عليهم السوّق عند استعمال الدواء المعروف باختطاره (مثل البنزوديازيبين) أن يُحذّروا في أزمنة ذروة الضعف. إن المريض الذي أصيب بحادث والذي لم يحذر من خطر الدواء، سواء شفهيّاً أم بلصاقة الترسيم labelling، قد ينجح بمقاضاة الطبيب في المحكمة. ولا بدّ أيضاً من نُصح المرضى من التأثير المضاف للكحول مع الأدوية الموصوفة¹⁰.

⁹ وحدت علاقة ما بين الجرعة - الاستجابة لاستعمال البنزوديازيبين وحوادث حركة النقل البري، Barbone F et al: 1998; Lancet 352: 1330-1336.

¹⁰ تطلب البلدان الاسكندنافية Nordic الشمالية بأن تكون الأدوية المسؤولة عن اعتلال القدرة على قيادة السيارات أو العمل على الماكينات موسومة labeled بمثلت أحمر مع خلفية بيضاء. يغطي المخطط scheme مُضادات الاكتئاب والبنزوديازيبينات والمنومات وأدوية داء الحركة الأرجية والتهبات الدماغية، والعوامل المضادة للصرع وخافضات ضغط الدم. توجد في المملكة المتحدة لصاقات توسم معيارية standard labels يجدها الصيادلة في الممارسة مثلاً: تحذير warning: قد يسبب النعاس drowsiness. إذا أصبت لا تقم بالقيادة أو بتشغيل ماكينة، اجتنب شرب الكحول. أنهم يعرضون توازن مدروس يحذر ما بين القصير غير الواضح، والطويل غير المناسب (راجع كتيب الوصفات البريطانية الوطني BNF).

التشخيصية تعريفاً أضيق كالأضطراب المفرط للحركة hyperkinetic disorder بدلاً من ADHD. تبين أن الاضطراب المفرط الحركة يصيب 1 - 2% من الأطفال بعمر المدرسة في المملكة المتحدة ويصيب ADHD حوالي 5% منهم.

الميثيل فينيدات Methylphenidate (انظر أعلاه) يعدّ فعالاً عند الأطفال المصابين باضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط ADHD والاضطراب المفرط الحركة، إذ ينقص من الأعراض الرئيسية الثلاثة. يجب الابتداء به فقط من قبل اختصاصي في هذه الحالات ويجب أن يشكل جزءاً من معالجة شاملة Comprehensive لبرنامج سيكولوجي مع تدابير تثقيفية واجتماعية. وحالما تصبح الأعراض ثابتة تتبع المعالجة بأسلوب الفواصل الدورية periodic breaks (العُطل الدوائية drug holidays) إذ يُوصى بها لتسمح بتحديد التحسن المتوقع في الوظيفة.

تتضمن التأثيرات غير المرغوبة القلق، والقهم (فقد الشهية) وصعوبة النوم، التي عادة ما تختفي. يُنقص الميثيل فينيدات من كسب الوزن المتوقع ويترايط مع التخلف القليل في النمو. يجب أن تتضمن مراقبة المعالجة الطول والوزن وضغط الدم أيضاً، والعدّ الدموي (قلة الصفيحات وقلة الكريات البيض). ينبغي اجتناب الميثيل فينيدات عند الأطفال المصابين بمتلازمة توريت Tourette's وعند وجود قصة مرضية عائلية الاضطراب. يُعد مرض الدرقية أيضاً مضاد للاستطباب.

الديكسامفيتامين Dexamfetamine هو بديل يمتلك نجاعة شبيهة في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط ADHD. تتشابه تأثيراته غير المرغوبة وموانع الاستعمال مع الميثيل فينيدات بدرجة كبيرة. يعد الديكسامفيتامين دواءً مفضلاً عند الأطفال المصابين بالصرع، يمتلك فرصة كبيرة للمعاقرة.

قد يمتلك الكلونيدين Clonidine ومُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والعوامل المضادة للدُهان (مثل الريزيريدون وسَلولبيريد) دوراً في ADHD عندما يكون الميثيل فينيدات والديكسامفيتامين مانعاً للاستعمال عندما يفشل في إنجاز المنفعة.

الجدول 9.19: خلاصة استجابات الأدوية النفسية التأثير.					
مجموعات دوائية أخرى	الأدوية الممنوعة والمزيلة للقلق الأخرى	البنزوديازيبينات	مضاد الذهان	الليثيوم ومثبتات المزاج	مضادات الاكتئاب
				1*	*
			*	1*	*
				*	
		*	*	*	
	4*	*	3*		2*
		*			*
	5*				5*
			7*		6*
					8*
			*		
		*	*		
10*	9*	*			
	*	*			11*
					12*
13*					
14*			14*		

مفتاح: *: استجابة مميز؛ عندما تظهر الأرقام في الجدول، انظر الملاحظات أدناه:

الملاحظات:

1. قد تُستعمل زيادة من الليثيوم في الاكتئاب. يعطى الليثيوم بتوليفة مع TCAs و SSRI أو مضاد اكتئاب حديث، عندما يثبت أن الأعراض مقاومة بالتجارب الكافية لاثنين أو أكثر من مضادات الاكتئاب.
2. كان يعتقد سابقاً أن مضادات الاكتئاب أقل فعالية في اضطراب القلق المتعمم من اضطراب الملح، توحى البيئة الآن منفعة SSRI الباروكستين و SNRI الفينلافاكسين.
3. قد تستعمل مضادات الذهان القصيرة الأجل في تدبير القلق الحاد، ولكن عندما تفضل الخيارات الدوائية الأخرى فقط (نتيجة التأثير الضار).
4. قد يستعمل البوسبيرون buspirone في اضطراب القلق المتعمم كبديل عن البنزوديازيبين.
5. تعد SSRIs و MAOLs فعالة في رهاب المجتمع. قد تساعد أيضاً مُحصرات مستقبلات بيتا الأدرينية، ولا سيما في قلق الإنجاز، ورُعاش المعركة والأعراض الأخرى لفرط النشاط التلقائي.
6. إن مضادات الاكتئاب السيروتونية المفعول التي تشمل كلوميبرامين الثلاثي الحلقات و SSRI فعالة في معالجة اضطراب الوسواس القهري.
7. قد يجرب الازدياد بمضادات الذهان الكلاسيكية أو اللاخروذية عند مقاومة اضطراب الوسواس القهري للمعالجة المضادة للاكتئاب.
8. TCAs (خاصة الإيمبرامين والأميتريبتالين) و SSRIs فعالة في اضطراب الكرب التالي للرضح.
9. كان الكلوميثيازول clomethiazole بديلاً عن البنزوديازيبين من أجل الامتناع عن الكحول ولكنه نادر الاستعمال الآن نتيجة إخماده المفرط للتنفس واحتمال معاقته.
10. نوقشت أدوية الاعتماد الكحولي والامتناع عن الكحول في الفصل 10.
11. عندما يشتكي المريض من الأرق وهو مصاب بالاكتئاب أيضاً، فحب أن يعطى مضاد اكتئاب مهدئ مثل الترازودون أو أونغازودون أو الميرتازابين. لا تزود SSRIs بتهدئة مباشرة عند مثل هؤلاء المرضى ولكن قد تحسن جودة النوم لمدة طويلة وتحسن المزاج.
12. يرخص الفلوكستين في المملكة المتحدة لمعالجة التهام العصبي bulimia nervosa.
13. تزود مثبتات الكولينستراز بتحسين عابر في الوظيفة الإدراكية والشاملة في الخرف الخفيف والمتنل من داء الزهايمر. فهي توخر بدء العلة الوخيمة ولكنها لا تستطيع في النهاية أن توقف مساق course المرض أو تبدله.
14. تعد منبهات الجهاز العصبي المركزي ميثيل فينيدات والديكسامفيتامين من أدوية الاختيار في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط. تتضمن خيارات الخط العلاجي الثاني الكلويندين والعوامل المضادة للذهان مثل الهالوبيريدول والسوليبريد.

GUIDE TO FUTURE READING

- Anderson I M, Nutt D J et al 2000 Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 14: 3-20
- Ballenger J C et al 1998 Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 59: 47-54
- Ballenger J C et al 1998 Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 59: 54-60
- Ballenger J C et al 2000 Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 61: 60-66
- Ballenger J C et al 2001 Consensus statement on generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 62: 53-58
- Davies S J C et al 1999 Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. *American Journal of Medicine* 107: 310-316
- Ferrier I N 2001 Developments in mood stabilisers. *British Medical Bulletin* 57: 179-192
- Fink M 2001 Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *Journal of Affective Disorders* 63: 1-15
- Glassman A H, Bigger J T 2001 Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, Torsade de pointes, and sudden death. *American Journal of Psychiatry* 158: 1774-1782
- Kent J M 2000 SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 355: 911-918
- Kryger M H et al (eds) 2000 *Principles And Practice Of Sleep Medicine*, Third Edition. Philadelphia: W B Saunders
- Kuperberg G R, Murray R 1996 Advances in the treatment of schizophrenia. *British Journal of Clinical Practice* 50: 315-323
- Mayeux R, Sano M 1999 Treatment of Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 341: 1670-1679
- Nelson J C 1997. Treatment of refractory depression. *Depression and Anxiety* 5: 165-174
- Nutt D J, Malizia A L 2001. New insights into the role of the GABA-A benzodiazepine receptor. *British Journal of Psychiatry* 179: 390-396
- Paykel E S 2001 Continuation and maintenance therapy in depression. *British Medical Bulletin* 57: 145-159

تعد قيادة السيارة مهمة معقدة متعددة الوظائف تتضمن ما

يلي¹¹:

- البحث والتعرف الإبصاري.
 - التيقظ.
 - معالجة المعلومات تحت مطالب متفاوتة.
 - اتخاذ القرار والاختطار.
 - التحكم الحسي الحركي.
- لا يُعَوَّل على أسلوب المريض كمرشد في استعادة المهارات، وبعد السائقون أكثر عرضة للحوادث دون الشعور الشخصاني بالتهدة أو الانزعاج: وحقيقة أنهم يشعرون شعوراً طيباً (OK) لا يعني بأنهم بخير.
- تعد معايير السلامة safety عند طاقم الطائرة أكثر صرامة من سائقي السيارات.
- إن استئناف قيادة السيارة أو الأنشطة الحاذقة الأخرى بعد التحذير تعد حالة خاصة ومتغيرة إلى أقصى حد. يبدو أنه من المناسب عدم السوق لمدة 24 ساعة على الأقل عند استعمال المهدئات (بنزوديازيبين وريدي، دواء أفيوني المفعول، أو مضاد للذهان أو أي منتج عام).
- إن التأكيد على المظاهر الحركية النفسية والفيزيائية (الحوادث) يجب أن لا يصرف الانتباه عن احتمال أن يعاني الأشخاص الذين يعيشون بالفكر والتخيل (السياسيون والصحفيون) من عجز معرفي بسبب وصف طائش.

الخلاصة

يلخص (الجدول 9.19) استطبابات المجموعات الرئيسية للأدوية النفسية التأثير. تترابط غالباً العَلَل النفسية، مع حالات مَرَضِيَّة مشاركة قد تتطلب المعالجة كما في الفُصام الذي يترافق مع الاكتئاب.

¹¹ In: Willett R E et al (eds) 1983 *Drugs, driving and traffic safety* WHO, Geneva

- Shiloh R, Nutt D J, Weizman A 1999 *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*. London: Martin Dunitz
- Whooley M A, Simon G E 2000 Managing depression in medical outpatients. *New England Journal of Medicine* 343: 1942–1950
- Wilson S J et al 1997 Adult night terrors and paroxetine. *Lancet* 350: 185
- Yehuda R 2002 Post-traumatic stress disorder. *New England Journal of Medicine* 346: 108–114
- Zametkin A J, Ernst M 1999 Problems in the management of attention deficit hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine* 340: 40–45
- Preskorn S H 1998 Debate resolved: there are differential effects of serotonin selective reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes. *Journal of Psychopharmacology* 12: Supp B S89–S97
- Roth T et al 2001 Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *International Journal of Clinical Practice* 55: 42–52
- Sack R L et al 1997 Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions and by what mechanisms? *Sleep* 20: 908–915
- Schultz S K, Andreasen N C 1999 Schizophrenia. *Lancet* 353: 1425–1430

الصرع، الباركنسونية والحالات المرتبطة بها

Epilepsy, Parkinsonism and allied conditions

أو تصيب كل العصبونات القشرية على نحو متواقت (نوبة معممة أولية).

كان البروميد Bromide (1857) الدواء الأول الذي استعمل في معالجة الصرع، ولكنه متروك الآن. أدخل الفينوباربيتال Phenobarbital عام 1912 لضبط المرضى المقاومين على البروميد. كان النجاح التالي عام 1938 باكتشاف الفينيتوين phenytoin (هيدانتوين hydantoin) الذي يتعلّق بنيوياً مع البريتورات. اكتشفت منذ ذلك الحين عدة أدوية أخرى، ولكن لا يزال الفينيتوين الدواء المختار لمعالجة الصرع الكبير. ثمة ازدياد مثير على مدى السنوات العشر السابقة في عدد الأدوية المضادة للاختلاج الجديدة (فيغاباترين vigabatrin، غابابنتين gabapentin، لاموتريجين lamotrigine، توبرامات topiramate، أو كسكرامازيبين، ليفيتيراسيتام)، ولكن لم يظهر أي منها ما هو أفضل بوضوح من مضادات الاختلاج المعيارية الرئيسية (فينيتوين، كربامازيبين، وفالبروات الصوديوم).

طَرَزُ الفَعْلِ MODE OF ACTION

تثبط الأدوية المضادة للصرع (المضادة للاختلاج) التفريغ العصبوني أو انتشاره، وتُفَعِّلُ ذلك بواحد أو أكثر من الطرق الثلاثة الآتية:

1. إنقاص نفوذية الغشاء الخلوي تجاه الأيونات، ولاسيما قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولطاج التي تكون مسؤولة عن التيار الداخلي الذي يولّد جهد الفعل. تُحَصِّرُ

المُلخَص

- الأدوية المضادة للصرع: مبادئ التدابير العلاجية؛ سحب المعالجة؛ الحمل؛ التأثيرات الماسخة؛ الصرع عند الأطفال؛ الحالة الصرعية.
- الأدوية الفردية: كربامازيبين carbamazepine، فينتوين phenytoin، فالبروات valproate، لاموتريجين lamotrigine، فيغاباترين vigabatrin، غابابنتين gabapentin، كلونازيبام clonazepam، توبرامات topiramate، ليفيتيراسيتام levetiracetam.
- الباركنسونية
- أغراض المعالجة.
- المعالجة الدوائية، مشكلات المعالجة المديدة.
- اضطرابات حركية أخرى.
- الكزاز Tetanus.

الأدوية المضادة للصرع Antiepilepsy drugs

يصيب الصرع حوالي 5 - 10 بالألف من عامة السكان¹. وينجم عن زوال استقطاب مفاجئ ومفرط في بعض العصبونات الدماغية أو كلها. يمكن أن تبقى هذه الحالة موضّعة (نوبة بؤرية) أو قد تنتشر لتسبب نوبة معممة ثانوية،

¹ يحج بعض الأشخاص المصابين بالصرع إلى ترنسي Terni (في إيطاليا) حيث يشدون الشفاعة Intercession من القديس فالتيان لتفريج حالتهم، ثمة أكثر من قديس فالتيان ومن غير الواضح ما إذا كان هو القديس شفيع الأحياء.

وحيدة أو عدم الشروع بها مثاراً للجدل إذ إن ما يقارب 25% من المرضى قد لا يصابون بنوبة أخرى. يجتد البعض المعالجة على أساس أن الابتداء المبكر قد يحسن المآل ولكن المسألة لم تُحسم بعد.

1. يجب البدء بالعلاج بدواء واحد مأمون ومُحرب جيداً. يمكن ضبط معظم المرضى (70%) بدواء واحد (معالجة أحادية الدواء monotherapy).

2. يجب أن تكون المعالجة الدوائية المضادة للاختلاج ملائمة لنمط الاضطراب النوبي، ومع ذلك تمتلك بعض الأدوية فعلاً واسع الطيف ضد الأنماط المختلفة من النوبة، وبعد بعضها أكثر نوعية وحتى قد يقاوم أخطاءاً نوبية معينة. يعد الكربامازيبين carbamazepine الخيار الأول من أجل الصرع البؤري والثانوي المعمم، ولكنه يقاوم النوب الرمعية العضلية والنوب الصرعية المصحوبة بغيبوبة. يمتلك فالبروات الصوديوم واللاموكتريجين فعلاً واسع الطيف وفعالاً ضد الصرع المتعمم الأولي والثانوي.

3. يتحدد اختيار الدواء أيضاً بعمر المريض وجنسه. تعد هذه حقيقة، خاصة عند النساء اللواتي يفضلن اجتناب الأدوية المترافقة بالإمساخ teratogenesis أو التي تمتلك تأثيرات ضائرة في مظهرها مثل الزَّبب "كثرة الشعر" بسبب الفنتوين.

4. إذا كانت محاولة ضبط الصرع عند المريض غير ناجحة باستعمال دواء مفرد single drug، فيجب أن تُسحب ويستعاض بخط دوائي ثانٍ second line drug، على الرغم من أن هذه قد تكون فعالة فقط عند حوالي 10% من المرضى. ثمة بيئة قليلة على أن ثلاثة أدوية أفضل من اثنين، ولا يعد دواءان أفضل بكثير من دواء واحد. إذ يعني الكثير من الأدوية الكثير من التأثيرات الضائرة.

5. الامتناع المفاجئ Abrupt withdrawal يجب عدم إيقاف المعالجة الفعالة بأسلوب مفاجئ من قبل الطبيب (الإهمال) أو من قبل المريض (إهمال، علة داغلة intercurrent، جهل)، أو ربما تحدث الحالة الصرعية. ولكن إذا توجب السحب السريع للدواء بسبب حدوث السمية، يجب إعطاء جرعة

الخلايا التي تطلق على نحو متكرر وبتواتر عالٍ بدرجة نوعية، حيث تسمح بالتمييز ما بين النشاط الصرعي والنشاط الفيزيولوجي.

2. تعزيز نشاط حمض الغاما أمينوبوتريك (GABA) الناقل المثبط الرئيسي في الدماغ، وتكون النتيجة ازدياد النفوذية الغشائية لأيون الكلوريد، والذي ينقص من استثارية الخلية.

3. تثبيط النواقل العصبية الاستثارية مثل الغلوتامات Glutamate.

تصنيف الاضطرابات الصرعية

CLASSIFICATION OF EPILEPSIES

يظهر (الجدول 2.20) التصنيف المقبول عموماً، مع أدوية الاختيار للاضطرابات النوبية المتنوعة.

مبادئ التدبير العلاجي

Principles of Management

- يجب الحرص على التدابير غير الدوائية بالإضافة إلى التدابير الدوائية، كما هو مبين فيما يلي:
- يجب معالجة أي عامل مسبب، مثل الورم الدماغي.
- تثقيف المريض حول المرض، ومدة المعالجة والحاجة للمطابعة.
- اجتناب العوامل المؤثرة مثل الكحول، والحرمان من النوم، والكرب الانفعالي.
- توقع التفاوت الطبيعي مثلاً قد تحدث النوبات الخاصة أو الاستثنائية في الفترة المحيطة بالحيض عند النساء (الصرع الحيضي² Catamenial epilepsy).
- أعطِ الأدوية المضادة للصرع فقط إذا تتطلب نمط النوبة وتواترها ذلك، أي أكثر من نوبة واحدة كل 6 - 12 شهراً على سبيل المثال.

الدليل العام للمعالجة الدوائية المضادة للصرع

GENERAL GUIDE TO ANTIEPILEPSY DRUG THERAPY

لا يزال اتخاذ القرار بابتداء المعالجة الدوائية بعد نوبة

² باليوناني: Katamenios شهري.

كبيرة من دواء آخر مضاد للصرع في الحال.

6. أما في الحالات التي تكون مسؤولة عن حدوث النوب في زمن خاص مثل الحيض "الدورة الشهرية" فيجب أن تضبط الجرعة لتحصيل تأثير دوائي أعظمي في ذلك الزمن أو أن تحدد المعالجة الدوائية بذلك الزمن. مثلاً، قد يفيد الكلونازيبام في الصرع الحيضي فقط إذا أعطي في زمن الدورة.

DRUG WITHDRAWAL سحب الدواء

يمكن أن يراعى سحب الدواء المضاد للصرع بعد فترة حوالي 2 - 3 سنوات على الأقل من انقطاع النوبات، يحدّد مآل prognosis الاضطراب النوبسي بعدد من العوامل. إذ عرف بعضها بأنه ينفرج تلقائياً مثل: صرع الباحة الرولاندية الحميد والصرع الصغير، بينما لا ينفرج بعضها الآخر أبداً مثل: الصرع الرمعي العضلي اليفعي. لا يمكن التأكد من كثير من أنماط الصرع، ولا تتاح إلا قلة من المشعرات العامة. وفيما يلي بعض العوامل التي قد تكون هامة:

• نمط الاضطراب النوبسي - فالنوب الكبيرة تضبط بسهولة أكبر.

• وقت الهدأة - تحمل الهدأة المبكرة منظاراً أفضل.

• عدد الأدوية المطلوب لتحريض الانفراج - يعدّ الانفراج السريع على دواء مفرد مشعراً مفضلاً يدل على سحب ناجح للدواء.

• وجود آفة مستبطنة - عادة ما يكون الضبط صعباً.

• وجود نقيصة عصبية مرافقة أو صعوبة في التعلم - عادة ما يكون الضبط صعباً.

إذا لم يحدث بصورة عامة لدى مريض الصرع الكبير نقيصة عصبية أو آفة بنوية، وبقي ذكاؤه طبيعياً، فتمه فرصة معقولة لحدوث التفريج الكامل، ولاسيما إذا حصل ذلك بسرعة باستعمال دواء مفرد. يرتبط قطع استعمال الدواء المضاد للصرع على نحو عام في صرع البالغين بحوالي 20% من حالات النكس أثناء السحب، وحوالي 20% أخرى خلال السنوات الخمسة التالية. وبعد هذه الفترة يكون النكس نادراً. عموماً ينصح بأن يُسحب الدواء المضاد للصرع خلال فترة 6

تقدير الجرعات والإعطاء Dosage and administration

يفضل بوجه عام إعطاء الأدوية كجرعة واحدة أو جرعتين يومياً لزيادة مطاوعة المريض وامتناله. لا يُحبذ العديد من المرضى أخذ الدواء إلى العمل أو المدرسة وأن يُشاهدوا وهم يأخذونها، ولكن لا بد من ذلك بالنسبة للأدوية القصيرة المفعول التي تؤخذ ثلاث مرات أو حتى أربع مرات في اليوم.

تتفاوت تدابير الجرعة الأولية بحسب الأدوية المختلفة. يبدأ بالأدوية بجرعة صغيرة بصورة عامة وتُزاد بفتترات كل أسبوعين حتى الوصول للجرعة الفعالة الأدنى minimum effective dose. يُرصد المصابون بالنوب وتُزاد الجرعة فقط إذا استمرت النوب. يجب أن تكفي الفترات الزمنية لزيادة الجرعات كثيراً لكي تسمح بتحديد التبدلات في تواتر النوبات الناتجة عن التبدلات في المعالجة الدوائية بدقة. إن هذه القضايا هامة للطبيب، خاصة طبيب الإسعاف، الذي لم يرَ أبداً مريضاً مصاباً بنوبة أو بسلسلة نوبات. لا بد حينها من مراعاة الأسباب سواء أكانت عدم المطاوعة (التي قد تكون ناتجة عن مرض داغل) أم كانت بسبب تدبير دوائي غير كافٍ أم زيادة في وخامة المرض.

رصد التراكيز الدموية للأدوية المضادة للاختلاج

MONITORING BLOOD CONCENTRATIONS OF ANTICONVULSANTS

لم يعد كثير من مختبرات الكيمياء الحيوية يقبل بإجراء قياس روتيني للتركيز البلازمي لمعظم الأدوية المضادة للاختلاج، لأن هذه التراكيز البلازمية غير مستقرة بما يكفي لجعلها تصلح كدليل مفيد في تغيير الجرعة. باستثناء الفينيتوين،

أشهر. وإذا حدثت نوبة خلال ذلك الوقت يجب متابعة المعالجة الكاملة ثانية حتى يتخلص المريض من النوبات لحوالي 2 - 3 سنوات.

تنظيمات قيادة السيارة والصرع

DRIVING REGULATIONS AND EPILEPSY

تسمح المملكة المتحدة للمرضى بقيادة السيارة (لكن لا تسمح لهم بقيادة شاحنة أو حافلة)، وذلك إذا لم يكونوا قد تعرضوا لنوبة هاربة لمدة سنة (أو بعد 3 سنوات إذا تعرضوا للنوبات أثناء النوم باستمرار). وإن حدثت أي نوبة خلال سحب الدواء أو بعد سحبه يستدعي فقدان الترخيص بالقيادة لمدة سنة. ولما كان فقدان حق القيادة يدرك على أنه عجز اجتماعي هام فإن معظم المرضى يفضلون الاستمرار في تناول الدواء.

الحمل والصرع PREGNANCY AND EPILEPSY

يمكن أن يؤثر الحمل على الاضطراب النوبي الذي يسوء في ثلث المدة تقريباً، ثم يتحسن في ثلث آخر، ويبقى دون تبدل في الوقت الباقي. والوضع المثالي هو استقصاء المصابات باضطراب نوبي ومعالجتهن جيداً قبل الحمل، من خلال الحصول على أفضل ضبط باستخدام أقل جرعة من أقل الأدوية اتصافاً بالتأثير الماسخ. تعد النوبات الكبيرة مؤذية لتطور الجنين بسبب احتمال حدوث نقص أوكسجين واضطراب استقلابي. أما النوبات الصغيرة فقد تكون غير مؤذية ولذا لا تحتاج لاستئصالها. ينبغي أن تنصح المريضات بضرورة تناول إضافات supplements حمض الفوليك، إذ أن بعض الأدوية المضادة للصرع تؤثر على استقلاب حمض الفوليك، وعوز حمض الفوليك هو عامل اختطار في عيوب الأنبوب العصبي. تخفض الأدوية المضادة للصرع المحرصة للإلتهام الكبدية تركيز الفيتامين K عند الأم، والذي يمكن أن يفاقم أي نزف تال للوضع. لذا يجب إعطاء الأمهات الحوامل الفيتامين K فموياً خلال آخر أسبوعين من الحمل.

الحرائك الدوائية في الحمل

Pharmacokinetics in pregnancy

ينخفض التركيز البلازمي الإجمالي للدواء بصفة خاصة

قرب نهاية الحمل بسبب التخفيف الدموي haemodilution، لكن الجزء الحر (غير المرتبط) الهام علاجياً في البلازما يكون أقل تأثراً. عادةً ما تلاحظ حالة المريضة السريرية عن كثب وتزداد جرعة الدواء إذا حدثت النوبات على نحو أكثر من المتوقع. يميل استقلاب الدواء الكبدي إلى الزيادة أثناء الحمل. وتعود الحرائك الدوائية بعد الولادة إلى حالتها قبل الحمل خلال بضعة أيام.

الإرضاع من الثدي Breast feeding

تمر الأدوية المضادة للصرع في لبن الثدي، إذ يمر الفينوباريتال والريميدون والإيثوسكسيميد بكميات هامة، أما الفينيتوين وفالبروات الصوديوم فهي أقل مروراً. ثمة خطر من إصابة الطفل بالتهذبة أو بصعوبة الرضاعة، ومع وجود مراقبة لهذه التأثيرات فإن موازنة المنافع يفضل الإرضاع من الثدي مع تناول الأدوية المضادة للصرع.

التأثيرات الماسخة Teratogenic effects

يتعرض أطفال الأمهات اللواتي يتناولن الأدوية المضادة للصرع لزيادة في تواتر التشوهات عند الولادة. بمقدار 2 - 3 أضعاف تقريباً. في دراسة حالة ذات شواهد case-control study عند النساء الحوامل، كان تواتر حدوث التشوه حوالي 20.6% عند الأطفال الذين تناولت أمهاتهم دواءً واحداً مضاداً للاختلاج، وحوالي 28% عند تناول دوائين أو أكثر، مقارنة مع 8.5% في الشواهد المتقابلة³ matched controls. إن الرضع المولودين من أمهات لديهن سوابق صرع لكنهن لم يتناولن الأدوية المضادة للصرع لم يكن لديهم تواتر أعلى من الشواهد، مما يشير إلى أن التشوهات غالباً ما تنتج عن الأدوية المضادة للصرع نفسها (أكثر من كونها ناتجة عن عوامل مرتبطة بالأم أو بإصابتها الصرعية).

تتألف الملامح النسي أصبح يطلق عليها إجمالاً الاعتلال المضغي embryopathy المسبب بمضادات الاختلاج ما يلي: التشوهات الرئيسية (غالباً قلبية)، وصغر الرأس micro-cephaly (الصقل)، وتخلف النمو ونقص تنسج الوجه

³ Holmes LB et al 2001 New England Journal of Medicine

344: 1132-1138

والأصابع. وقد ازداد تواتر معظم التشوهات عند الرضع الذين تعرضوا للفيتونين وحده أو الفينوباربيتال وحده. وكان الكاربامازين مرتبطاً بتشوهات رئيسية كصغر الرأس وتخلّف النمو لكن دون نقص تنسج للوجه والأصابع. وبوجه عام لم تختلف هذه التشوهات الرئيسية عن تلك الحادثة بين الرضع لأنمها لم يتناولن الأدوية المضادة للصرع مع وجود استثناءين هما: نقص تنسج ملحوظ للأظفار والمفاصل المتصلبة التي رُبطت بقوة مع تناول الفيتونين مع الفينوباربيتون أو بدونه أما السنسنة المشقوقة القطنية العجزية فكانت أشيع عند الرضع المتعرضين للكاربامازين وفالبروات الصوديوم.

يبدو حسب المعلومات الحالية أن الكاربامازين هو الدواء الأسلم للاستعمال أثناء الحمل. وتزداد المعلومات عن اللاموتريجين (المنتج الأحدث)، لكنه لم يظهر ارتباطه القوي بالتشوهات.

عند الاستئصاح counselling بالعلاج أو عدمه، وبأي دواء سيكون، يجب مراعاة عوامل معينة كالوخامة ونمط الاضطراب النوبسي إذ إن ضبط النوبات يعد هاماً جداً.

الصرع وموانع الحمل الفموية

EPILEPSY AND ORAL CONTRACEPTIVES

تعرض بعض الأدوية المضادة للصرع (الكاربامازين، فيتونين، باريتورت، توبرامات، أوكسكربازين) الإنزيمات المستقبلية للستيرويد ولذا يمكن أن تسبب فشل منع الحمل الهرموني. إذ تحتاج المريضات اللواتي يتناولن هذه الأدوية إلى جرعة أعلى من الإستروجين (50 ميكروغرام/يوم على الأقل) إذا كنَّ يرغبن بالاستمرار بتناول الحبة، على الرغم من أن هذا لا يضمن منع الحمل تماماً وكذلك الاختطار المرافق للحنين. إن اللاموتريجين وفالبروات الصوديوم ليسا من محرضات الإنزيم ولا يسبب استعمالهما تبديل جرعة موانع الحمل الفموية.

الصرع عند الأطفال EPILEPSY IN CHILDREN

تعالج النوبات عند الأطفال كما في البالغين، ولكن قد تختلف استجابة الأطفال ويصبحون متهيجين، ومثال ذلك: استعمال فالبروات الصوديوم أو الفينوباربيتون. بينما ما يزال

تداخل الأدوية المضادة للصرع مع التطور العقلي أو البدني غامضاً، فليس من الحكمة افتراض عدم حدوثه. إن المساق (الخطة العلاجية) المعقول هو مكافحة الصرع بمعالجة أحادية الدواء وبالجرعات الدنيا مع مراعاة خاصّة للعوامل المؤثرة، ومحاولة سحب الدواء إذا اعتُقد أنه مأمون (انظر أعلاه).

عندما يكون الطفل مصاباً باختلاج حراري فإن اتخاذ القرار باتّباع وقاية مستمرة يعدّ هاماً للطفل، ويعتمد على تقييم عوامل الاختطار كالعمر وطبيعة النوبات ومدتها. لا يطور معظم الأطفال الذين يعانون من اختلاج حراري صرعاً. تبين أن إتباع معالجة دوائية مطوّلة مثل استعمال الفيتونين والفينوباربيتون قد يتداخل مع التطور المعرفي⁴، ويدوم هذا الأثر لأشهر بعد سحب الدواء. يمكن إمداد الوالدين بمحلول مصوغ بأسلوب خاص من الديازيبام للإعطاء المستقيمي (إذ إن الامتناس من التحميلة يكون بطيئاً جداً) وذلك للإعطاء السهل والسريع، ويجري نصّحهم بأسلوب تدبير الحمى مثل استعمال الباراسيتامول عند ظهور أول ملامح للحمى وباستخدام التسفيج الفاتر tepid sponging.

الحالة الصرعية STATUS EPILEPTICUS

هي حالة إسعافية طبية، ويعدّ حقن اللورازيبام بالوريد الآن الخيار الأول المفضل. والكلونازيبام هو بديل. استعمل الديازيبام (وريدياً) كنواء الخط الأول، لكنه قد يسبب نقص ضغط الدم وخموراً تنفسياً، ويؤثر المضاد للصرع بعد مضي حوالي 20 دقيقة، ولذا فإن الفيتونين (وريدياً) يجب أن يعطى أيضاً في الوقت نفسه لكبت حدوث نوب أخرى (مع مراقبة مخطط كهربية القلب وضغط الدم، إذ قد تنتج اضطرابات نظم قلبية أو نقص ضغط تال). ولذا يُعتقد بأن الفينوباربيتون مأموناً أكثر. إن لم تكن مرافق الإنعاش متوفرة فوراً، يمكن إعطاء الديازيبام كمحلول مستقيمي. أما الميدازولام (أنفياً) فقد يكون مفضلاً في المؤسسات (مثل مستشفيات الأمراض النفسية) عن الإعطاء المستقيمي للديازيبام لأن مطاوعة المريض ومقدم الرعاية تكون أفضل. وغالباً ما يعطى الكوميثيازول في

⁴ الأنشطة المرتبطة مع التفكير والتعلم والذاكرة.

ربما من أهمها حصار قنوات أيونات الصوديوم المعتمدة على الفولطاج، التي تنقص استتارية الغشاء.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستقلب الكربامازين بدرجة زائدة، وأحد المنتجات الرئيسية هو الإيبوكسيد epoxide (شكل فعال كيميائياً)، ويملك فعالية مضادة للاختلاج شبيهة بالدواء الأصل لكنه قد يسبب بعض تأثيراته الضائرة. ينخفض العمر النصفى للكربامازين من 35 ساعة إلى 20 ساعة خلال الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة، وينتج ذلك عن استحداث الإنزيمات الكبدية التي تستقبله كما تستقلب الأدوية الأخرى، التي تتضمن الكورتيكوستيرويدات (الكظرية أو مانعة الحمل) والثيوفيلين أو الوارفارين، يثبط السيميتيدين والفالبروات استقلابه. توجد تأثيرات معقدة مع الأدوية الأخرى المضادة للصرع، وهي التي تشكل سبباً للمعالجة الأحادية الدواء.

تؤخذ الأقراص المعيارية مرتين في اليوم، لكن عند استعمال جرعات أعلى فلا بد من اتباع نظام ثلاث مرات في اليوم أو الأربع. تتوفر المستحضرات المستقيمة والسائلة، لكن لا توجد مستحضرات تعطى وريدياً.

الاستعمالات Uses. يستعمل الكربامازين في معالجة النوبات المتعممة الثانوية والجزئية، والنوبات المتعممة الأولية، ولأن دواء آخر مضاداً للصرع، وهو الفينيتوين كان مفيداً في ألم العصب الثلاثي التوائم أحياناً فقد جُرب الكربامازين لهذه الحالة، ولذا يعدّ الآن دواء الاختيار لها.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تتضمن أعراضاً عصبية مركزية (تغيُّم الرؤية القابل للعكس، الشَّعْغ، الرَّجَح) وحمود التوصيل القلبي الأذيني البطيني. وتحدث كذلك أعراض هضمية وطفح جلدي واضطرابات دموية وخلل وظيفي كبدي وكلوي. ويحدث تلين العظام بتعزيز استقلاب فيتامين D (تحريض الإنزيم) خلال سنوات، ويؤدي أيضاً إلى نقص الفولات. ويقلل التعزيز الإنزيمي نجاعة موانع الحمل المركبة أو البروجسترونية المفعول فقط. يسبب الكربامازين خلل الوظيفة المعرفية بدرجة أقل من الفينيتوين.

الحالة الصرعية لأنه أسهل إعطاءً ولكن ليس له أثر مطوّل مضاد للاختلاج ويسبب كذلك حموداً تنفسياً ونقص ضغط الدم. وتوجد التفاصيل عن التدبير العلاجي في (الجدول 1.20). عندما تنتهي الحالة الإسعافية، لا بد من استقصاء سبب النوبة وإعادة بدء المعالجة السوية، وقد تكون سلفات المغنيزيوم أفضل من الفينيتوين في المعالجة المتبعة للاضطراب النوبسي في حالة الارتعاج eclampsia (راجع الفصل 23 أيضاً)⁵. قلما يستخدم البارالدهيد الآن. فله طعم ورائحة كريهين، ويفرغ جزئياً عبر الرئتين دون تبدل (يستقلب 75% منه، عمره النصفى 5 ساعات)، وهو مهيج (ينبغي تجنب إعطائه في القرحة الهضمية) ويسبب نحرأ عضلياً مؤلماً عند حقنه عضلياً. وهو يذيب المحاقن البلاستيكية.

الجدول 1.20: معالجة الحالة الصرعية status epilepticus عند البالغين	
الحالة المبكرة	لورازيبام Lorazepam 4 ميلي غرام وريدياً وبعاد مرة بعد 10 دقائق عند الحاجة، أو
early	كلونازيبام Clonazepam 1 ميلي غرام وريدياً على مدى 30 ثانية وبعاد عند الحاجة، أو
	ديازيبام Diazepam 10 - 20 ميلي غرام على مدى 2 - 4 دقائق وبعاد مرة بعد 30 دقيقة عند الحاجة.
الحالة الوطيدة	فينيتوين Phenytoin 15 - 18 ميلي غرام/كغ وريدياً
established	بمعدل 50 ميلي غرام/دقيقة، أو/وفينوباربيتون 20 - 100 ميلي غرام/دقيقة.
	Phenobarbitone 10 ميلي غرام/كغ وريدياً بمعدل
الحالة الحرونة	ثيوبنتال Thiopental أو بروبوفول Propofol أو
refractory	ميدازولام Midazolam مع عناية مكثفة داعمة.

فارماكولوجيا الأدوية الفردية

Pharmacology of individual drugs

الأدوية المستعملة في معالجة الصرع مدرجة في (الجدول 2.20).

الكربامازيبين CARBAMAZEPINE

يملك الكربامازين (تيغريتول) مجالاً من الأفعال التي

⁵ Eclampsia Trial Collaborative Group 1995 Lancet 345: 1455- 1463

الجدول 2.20: أدوية الاختيار لمعالجة الصرع			
الاضطراب التوتسي	الدواء	البالغ	الجرعة القموية اليومية العادية الطفل
النوبات المتعممة			
المتعممة الأولية المقوية الرمعية (الصرع الكبير grand mal)	أدوية الاختيار		
	فالبروات الصوديوم Sodium valproate	1 - 2 غرام (a)	15 - 40 ميلي غرام/كيلوغرام (a)
	لاموتريجين Lamotrigine		
	الأدوية البديلة		
	كلونازيبام Clonazepam	2 - 6 ميلي غرام	> 1 سنة 5.0 - ميلي غرام 1 - 5 سنوات 1 - 3 ميلي غرام 5 - 12 سنة 3 - 6 ميلي غرام
	توبرامات Topiramate	200 - 400 ميلي غرام	5 - 9 ميلي غرام/كيلوغرام (2 - 16 سنة)
	كربامازيبين Carbamazepine (b)	0.8 - 1.2 غرام	> 1 سنة 100 - 200 ميلي غرام 1 - 5 سنوات 200 - 400 ميلي غرام 5 - 10 سنوات 400 - 600 ميلي غرام
	فنتيتين Phenytoin	200 - 400 ميلي غرام	10 - 15 سنة 0.5 - 1 غرام 4 - 8 ميلي غرام/كيلوغرام
الغيبية (الصرع الصغير petit mal)	أدوية الاختيار		
	إيثوسكسيميد Ethosuximide	1 - 1.5 غرام (كما في الأعلى)	< 6 سنوات 1 - 1.5 غرام (كما في الأعلى)
	فالبروات الصوديوم Sodium Valproate		
	الأدوية البديلة		
	كلونازيبام Clonazepam	(كما في الأعلى) (a)	(كما في الأعلى) (a)
	لاموتريجين Lamotrigine		
الغيبية اللاعوزجية، تأثيرية عضلية atonic myotonic رانية	أدوية الاختيار		
	فالبروات الصوديوم Sodium valproate	(كما في الأعلى) (a)	(كما في الأعلى) (a)
	كلونازيبام Clonazepam	(كما في الأعلى) (a)	(كما في الأعلى) (a)
	لاموتريجين Lamotrigine (c)		
	فنتيتين Phenytoin	(كما في الأعلى) (a)	(كما في الأعلى) (a)
	إيثوسكسيميد Ethosuximide	(كما في الأعلى) (a)	(كما في الأعلى) (a)
	فينوباربيتال Phenobarbital	60 - 90 ميلي غرام	5 - 8 ميلي غرام/كيلوغرام
الرمعية العضلية myoclonic	أدوية الاختيار		
	فالبروات الصوديوم Sodium valproate (d)	(كما في الأعلى) (a)	(كما في الأعلى) (a)
	كلونازيبام Clonazepam	(كما في الأعلى) (a)	(كما في الأعلى) (a)
	الأدوية البديلة		
	لاموتريجين Lamotrigine	(a)	

الاضطراب التوتسي		الدواء	الجرعة القموية اليومية العادية	
			البالغ	الطفل
النوبات المتعممة الجزئية و/أو الثانوية				
أدوية الاختيار				
Carbamazepine كاربامازين				
Sodium valproate فالبروات الصوديوم				
الأدوية البديلة				
Phenytoin فينيتوين				
Lamotrigine لاموتريجين				
Gabapentin غابابنتين				
Vigabatrin (e) فيغاباترين				
Topiramate توبرامات				
Oxcarbazepine أكسكاربازين				
Levetiracetam ليفيتيراسيتام				

a. يتفاوت بين المعالجة الأحادية الدواء والمعالجة المساعدة، راجع توصيات المصنّع.

b. يُنحَب إذا ترافقت النوبات الكبيرة مع غيبة أو نفضات رمعية عضلية.

c. يمكن أن يكون اللاموتريجين فعالاً، خاصة إذا استخدم مع فالبروات الصوديوم.

d. وحده أو بالتزامن مع الكلونازيبام الذي يمكن أن يكون مؤازراً.

e. يستخدم عند البالغين كملاذ أخير، في الأطفال: يستخدم لعلاج التشنج الطفلي (المتلازمة الغريبة). ولا بد من المراقبة المنتظمة لساحة الرؤية.

والجزئية، إذ يمكن استخدامه إما كمعالجة أحادية الدواء أو كمعالجة رديفة.

إن التأثير الضائر المزمن الأشيع هو نقص صوديوم الدم، لكنه عادة ما يكون خفيفاً وعدم الأعراض وليس له أي أهمية سريرية. وتُستطب المراقبة المصلية الروتينية لصوديوم البلازما فقط عندما يكون هناك اختطار خاص، مثل المرضى الذين يتناولون مدرات بولية أو عند المسنين.

الفينيتوين PHENYTOIN

(أو ثنائي فينيل هيدانتوين diphenylhydantoin، إيبانوتين، ديلانتين) يبدل التدفقات الأيونية ويبدل بدرجة رئيسية قنوات الصوديوم الأيونية المعتمدة على الفولطاج والموجودة في الغشاء العصبي؛ وُصِف هذا الفعل بأنه تثبيث الغشاء. ويثبط كذلك انتشار (بدلاً من بدء) التفريغات النوبية.

أو أكسكاربازين Oxcarbazepine. وهو يفعل كما في مضاهئة الكربامازين عبر إحصار قنوات الصوديوم الحساسة للفولطاج. يستقلب كثيراً وبسرعة في الكبد، والعمر النصفي للدواء الأصل ساعتان لكنه بالنسبة لمستقلبه الرئيسي (والذي له نشاط علاجي أيضاً) حوالي 11 ساعة. يختلف عن الكربامازين في أنه لا يشكل الإيوكسيد مما يفسر انخفاض التأثيرات غير المرغوبة في الأوكسكاربازين. الأوكسكاربازين محرض انتقائي لستوكروم إيزولازيم الذي يستقلب مانعات الحمل القموية، وإن 50 ميكروغرام من مستحضر الإستروجين ضرورية لمنع الحمل. وهو لا يحرض الإنزيمات الكبدية بوجه عام.

يشبه الأوكسكاربازين بفعاليته الكربامازين وفالبروات الصوديوم والفينيتوين في معالجة النوبات المتعممة الثانوية

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics يقدم الفيتونين مثلاً جيداً عن تطبيق الحرائك الدوائية للحصول على وصف علاجي ناجح. ويجب مراعاة ما يلي:

• حرائك التشبع (الرتبة صفر zero-order).

• تحريض الإنزيم الكبدي وتثبيط الإنزيم.

• الفرص الواسعة لحدوث تأثيرات غير مرغوبة هامة سريرياً.

حرائك التشبع Saturation kinetics. تجري هدر كسلة hydroxylated الفيتونين بوضوح في الكبد، وتصبح هذه العملية مشبعة عند الجرعات اللازمة لإحداث الأثر العلاجي. ولذا فإن الجرعات المنخفضة من الفيتونين تعرض حرائك الرتبة الأولى، ولكن تتطور حرائك التشبع أو حرائك الرتبة صفر عندما يقترب التركيز من مجال التركيز البلازمي العلاجي (10 - 20 ميلي غرام/لتر)، ويعني ذلك أن زيادة الجرعة لحجم ثابت ينتج عنها ارتفاع غير متناسب *disproportional* في التركيز البلازمي للحالة الثابتة *steady state*.

يمكن أن يُقدر العمر النصفى المفرد ذو المغزى السريري عندما يُضخ الدواء لحرائك الرتبة الأولى فقط. ففي الجرعات المنخفضة التي تعطي تراكيز بلازمية تحت علاجية يكون العمر النصفى للفيتونين حوالي 6 - 24 ساعة. أما عند تناول جرعات تعطي تراكيز بلازمية علاجية، حيث يصبح الاستقلاب مشبعاً، فيكون إطرّاح الدواء أبطأ نسبياً. وهذا له مقتضيات هامة في رعاية المريض، فمثلاً يكون الوقت اللازم للوصول إلى التركيز البلازمي للحالة الثابتة بعد تزايد الجرعة (حوالي 5 × العمر النصفى) هو 2 - 3 أيام في الجرعات المنخفضة وحوالي أسبوعين في الجرعات المرتفعة. وهكذا ينبغي أن تكون زيادات الجرعة أصغر عندما تزداد الجرعة (ولذا توجد محفظة بعبارة 25 ميلي غرام). ويظهر بوضوح أن مراقبة القياس التسلسلي للتركيز البلازمي سيساعد.

تحريض الإنزيم وتثبيطه Enzyme induction and inhibition. الفيتونين محرّض فعّول للإنزيمات الاستقلابية الكبدية التي تؤثر عليه، وعلى أدوية أخرى وعلى مواد قوية وداخلية المنشأ (تتضمن فيتامين D والفولات). وتكون نتائج ذلك ما يلي: انخفاض ضئيل في مستوى فيتونين الحالة

الثابتة على مدى الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة، مع أن ذلك قد لا يكون ملاحظاً إذا كانت تعطي زيادات للجرعة. ويظهر تعزيز استقلال أدوية أخرى كذلك، مثل الكربامازين، والوارفارين، والستيرويدات (كظرية أو تناسلية)، والثيوكسين، ومُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، والدوكسي سكلين. وقد يحدث ذلك بأسلوب عكسي، يمكن أن تخفض مُحَرِّضَات الإنزيم الأخرى كالريفامبيسين والإيثانول تراكيز الفيتونين عندما يكون هناك قدرة على زيادة في التحريض الإنزيمي.

تتضمن الأدوية التي تثبط استقلال الفيتونين (مسببة ارتفاع تركيزه البلازمي) ما يلي: فالبروات الصوديوم، والسيميتيدين، والكوتريموكسازول، والإيزونيازيد، والكلورامفينيكول، وبعض مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية وثنائي السلفيرام disulfiram. ثمة كمية كبيرة من المعلومات المتناقضة، إذ ينبغي أن نضع في الذهن *borne in mind* احتمال التأثير في كل حالة توصف فيها أدوية أخرى لمريض يتناول الفيتونين.

يرتبط 90% من الفيتونين مع ألبومين البلازما وهكذا فإن تبدلات صغيرة جداً في الارتباط، مثلاً، الهبوط إلى 80%، سيؤدي إلى تراكيز أعلى من الدواء الحر والفعال. ولما كان الدواء الحر متوافر ليُستقلب، فإن أثر مثل هذه التبدلات ربما يكون قصير الأمد. يُمتص الفيتونين المعطى فموياً بدرجة جيدة، لكن وجدت بعض مشكلات في التوافر البيولوجي الصيدلاني بحسب طبيعة السواغ المخفف في الكبسولة، وينبغي للمرضى استعمال المستحضر الدوائي نفسه دائماً. ينبغي ألا يعطى الفيتونين بالعضل لأنه يترسب *precipitate* ويصعب امتصاصه، يمكن إذابته وإعطائه بالتسريب الوريدي على مدى ساعة، لكن يجب أن يؤخذ الحذر بإتباع تعليمات المصنّع التي تتضمن استعمال مُرَشِّح متخلّل *in-line filter*، لأن الفيتونين قد يترسب أيضاً في سواحل التسريب، خاصة الدكستروز.

الاستعمالات Uses. يُستعمل الفيتونين للوقاية من كل أنماط الصرع الجزئي، سواء أصبحت النوبات بعد ذلك

(Epilim) من خلال تثبيط ناقلة أمين GABA transaminase حمض الغاما أمينوبوتيريك، وهذا الإنزيم مسؤول عن تعطيل الناقل العصبي المثبط لحمض الغاما أمينوبوتيريك، ولذا يزيد تركيزه عند مستقبلاته.

يستقلب فالبروات الصوديوم في الكبد بدرجة كبيرة، وعمره النصفي حوالي 13 ساعة. يرتبط حوالي 90% منه بـألبومين البلازما. يُعدُ فالبروات الصوديوم مثبطاً لا نوعياً للاستقلاب، فهو يثبط نفسه ويثبط استقلاب اللاموتريجين والفينوباريبتون والفنتيتون والكربامازين. لا يُحرض فالبروات الصوديوم الإنزيمات المستقلة للدواء، لكن يُعزز استقلابه بالتحريض الناتج عن أدوية أخرى ومنها مضادات الصرع. إن فالبروات الصوديوم فعالة في علاج مجال واسع من الاضطرابات النوبية، ومنها الصرع المتعمم والجزئي، وفي الوقاية من الاختلاجات الحرارية والصرع التالي للرضح.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. قد تكون مزعجة. والأساسية منها التي تلقى الاهتمام (ولاسيما عند النساء) هي زيادة الوزن، والإمساخ teratogenicity (راجع آنفاً)، ومتلازمة المبيض المتعدد الكيسات، وفقدان الشعر والذي يعود لينمو بشكل أجدد⁶. قد يكون الغثيان أحد المشكلات. ويشاهد عند بعض المرضى ارتفاع في الإنزيمات الكبدية وعادة ما يكون عابراً دون دلالة سيئة، ولكن يجب رصد هذه الإنزيمات عن كثب حتى تعود الاختبارات الكيميائية الحيوية لقيمها الطبيعية، إذ قلما يحدث فشل كبدي (يكون الاختطار أعظمياً خلال 2 - 12 أسبوعاً)، وكثيراً ما تعين هذه الحالة بالقهم والتورعك ونكسة النوبات. وتتضمن التفاعلات الأخرى التهاب البنكرياس واضطراب التخثر الناتج عن تثبيط تكس الصفائح (ينبغي أن يُقيّم التخثر قبل الجراحة). قد تسبب مُستقلبات الكيتون ketone التباساً في فحص البول عند السكرين.

متعممة أم لا، وكذلك لمعالجة النوبات المتعممة والحالة الصرعية، لكنه لا يستخدم للنوبات المصحوبة بغيبوبة.

الاستعمالات الأخرى Other uses. لقد استعمل التأثير المثبت للغشاء للفنتيتون في اضطرابات النظم القلبية، و(نادراً)، في حالات الألم المقاومة مثل ألم العصب الثلاثي التوائم.

التأثيرات الضائرة للفنتيتون Adverse effects. قد يتطور العديد منها ببطء شديد؛ تتضمن اختلالاً في الوظيفة المعرفية، مما قاد العديد من الأطباء لتفضيل الكربامازين أو الفالبروات. تتراوح تأثيرات الجهاز العصبي الأخرى من التهذئة إلى الهذيان إلى الاضطراب المخيخي الحاد إلى الاختلاج. ويحدث أيضاً اعتلال عصبي محيطي، وتفاعلات جلدية تتضمن الأطفاح (مرتبط بالجرعة)، وغلظة الملامح الوجهية والزَّب (كثرة الشعر). كما قد يتطور فرط تنسج بالثة ويُميز أكثر عند الأطفال وعندما يكون هناك نقص في نظافة الثة.

تتضمن التأثيرات الأخرى تقفع دوبوتران Duputren's واللمفومة الكاذبة. ويشيع حدوث درجة قليلة من كبر الكريات، أما فقر الدم فإنه ربما يحدث فقط عندما تكون الفولات القوتية غير كافية. وتستجيب هذه الحالة لإضافة الفولات (تزداد الحاجة للفولات لأنه تميم العامل cofactor في بعض تفاعلات الهدرلكسلة hydroxylation reactions التي تحفز بالتحريض الإنزيمي الذي يقوم به الفنتيتون). ويحدث تلين العظم نتيجة زيادة استقلاب فيتامين D بعد سنوات من المعالجة. تُعالج الجرعة المفرطة (التي تسبب أعراضاً وعلامات مخيخية، وسبات، وانقطاع نَفَس) وفق مبادئ عامة. قد يبقى المريض فاقداً للوعي لفترة طويلة بسبب حرارك التشبع، لكنه يشفى إذا دُعِمَ الدوران والتنفس.

الفوسفينيتون Fosphenytoin، طليعة دوائية للفنتيتون، ينحل في الماء وهو أكثر سهولة وأمنية في الإعطاء، ويكون تحوله في الدم إلى فنتيتون سريعاً، ويمكن استعماله كبديل عن الفنتيتون في علاج الحالة الصرعية. (جدول 1.20).

SODIUM VALPROATE الصوديوم

تُفَعّل فالبروات الصوديوم (حمض الفالبرويك أو إيليم

⁶ ظننا أن التغير قد يستحسن من المرضى، لكن إحدى الفتيات فصلت أن يكون شعرها طويلاً ومستقيماً، وكان أحد الفتيات يشعر بالخزي من تجعدات شعره وأصر على قص شعره وجعله قصيراً Jeavons P M 1977 .Lancet: 359

يُكتشف أنه يسبب تضيق المجال البصري في 40% من المرضى، وهو أثر مُعَاتِل insidious ويقود إلى حالة رؤية نفقية لا عكوسة irreversible tunnel vision⁷. وإن اكتشف هذه الحالة يؤكد قيمة برامج ترصد surveillance الدواء بعد التسويق⁸. يُستطب الفيغاباترين الآن فقط عند المصابين باضطرابات نوبية نوعية مستجيبة لهذا الدواء (في الأعلى) وليس غيرها. وينبغي أن يخضع المرضى لمراقبة ساحة الرؤية بفواصل قدرها 6 أشهر أثناء تناولهم للدواء. تشبه التأثيرات الضائرة الأخرى التي تصيب الجهاز العصبي المركزي تلك المشاهدة في الأدوية المضادة للصرع بوجه عام، ولكنها تشمل التخليط والدُّهَان. ويحدث زيادة في الوزن عند 40% من المرضى خلال الأشهر الستة الأولى من المعالجة.

اللاموتريجين Lamotrigine يؤثر من خلال تثبيت الغشاء العصبوني السابق للمشبك بإحصار أفنية الصوديوم المعتمدة على الفولطاج (وهي خاصة يشترك فيها مع الكربامازين والفينيتوين)، ويقلل إطلاق الحموض الأمينية الاستثارية كالغلوتامات والأسبارتات. يسمح عمره النصفى (24 ساعة) بجرعة يومية مفردة منه.

بعد اللاموتريجين فعلاً كمعالجة أحادية الدواء أو معالجة مساعدة في علاج النوبات المقوية الرمعية الجزئية أو المتعممة الأولية أو الثانوية. وهو دواء جيد التحمل عموماً لكنه قد يسبب تأثيرات ضائرة خطيرة على الجلد، تشمل متلازمة ستيفنز جونسون وتقرش الأنسجة المتسotte البشرية السمي (يكون مميتاً في حالات نادرة). يمكن أن يُقلل اختطار التأثيرات الجلدية إذا بدأت المعالجة بجرعة منخفضة وُرفعت ببطء. تزيد المعالجة المصاحبة بالفالبروات (التي تثبط الاستقلاب وبالتالي تعطيل اللاموتريجين) من الخطر. بينما يسرع الكربامازين والفينيتوين والبريميدون التعطيل الاستقلابي للاموتريجين، ولذا يجب أن يعطى بجرعة أعلى عندما يُشارك مع هذه الأدوية.

يطيل التثبيط الاستقلابي المحدث بالفالبروات فعل الأدوية المضادة للصرع المشاركة بالإعطاء. (راجع ما سبق). يعدُّ هذا الأثر هاماً، يجب أن تنقص على سبيل المثال جرعة اللاموتريجين إلى النصف في المرضى الذين يتناولون أيضاً فالبروات الصوديوم.

الباربيتورات BARBITURATES

تتضمن الأدوية المضادة للصرع من هذه المجموعة الفينوباربيتال (الفينوبارتون) (العمر النصفى 100 ساعة)، والميثيل فينوباربيتال، والبريميدون (الميزولين)، والذي يستقلب بدرجة كبيرة ليعطي الفينوباربيتال أي إنه طليعة دوائية. ما زالت تستعمل هذه في النوبات المتعممة؛ عادة ما تحدث التهذبة.

الكلونازيبام CLONAZEPAM

الكلونازيبام Clonazepam (الريفوتريل) (العمر النصفى 25 ساعة): هو بنزوديازيبين يستعمل كدواء من الخط الثاني في معالجة الصرع المتعمم الأولي وفي الحالة الصرعية (الجدول 1.20).

الفيغاباترين Vigabatrin (السابريل) (العمر النصفى 6 ساعات): يرتبط من الناحية البنوية بالناقل العصبي التثبيطي في الجهاز العصبي المركزي (حمض غاما أمينوبوتيريك)، وهو يفعل من خلال تثبيط ناقلة أمين GABA بأسلوب غير عكوس، وهكذا يتراكم GABA. يُعاد تخليق الإنزيم ناقل أمين حمض غاما أمينوبوتيريك GABA خلال 6 أيام. ولا يُستقلب الفيغاباترين ولا تُحرَّض الإنزيمات الكبدية المستقبلة للدواء.

يكون الفيغاباترين فعالاً في النوبات الجزئية والمتعممة الثانوية والتسي لا يتم التحكم بها كما ينبغي بمضادات الاختلاج الأخرى، ويكون فعالاً كذلك في التشنج الطفلي كمعالجة أحادية الدواء. لكنه يؤزِّم الغيبة والنوبات الرمعية العضلية.

تصبح التأثيرات غير المرغوبة للدواء في بعض الأحيان ظاهرة بعد الاستعمال المطول فقط، والفيغاباترين مثال على هذه الحالة. لقد رُخِّص الفيغاباترين لعدد من السنوات قبل أن

⁷ Eke T, Talbot J F et al. 1997 British Medical Journal 314: 180-181.

⁸ Wilton L V, Stephens M D B, Mann R D 1999 British Medical Journal 319: 1165-1166.

تتضمن التأثيرات الضائرة اضطراباً معدياً، وتأثيرات في الجهاز العصبي المركزي، وتفاعلات أرجحية منها كثرة البيوزينيات والاضطرابات الدموية الأخرى، والذئبة الحمامية.

الباركنسونية Parkinsonism

ملاحظة حول الفيزيولوجيا المرضية

A NOTE ON PATHOPHYSIOLOGY

يصيب داء باركنسون⁹ واحداً من كل 200 من السكان المسنين. وعلى نحو عام، ينجم عن تنكس يصيب المادة السوداء¹⁰ في الدماغ المتوسط، وما يتلوها من فقدان للعصبونات التي تحوي الدوبامين في السبيل السوداوي المخطط (الشكل 3.19). لا يوجد علاج معروف لهذه الحالة، لكن يمكن للمعالجة الدوائية (إن دُبرِت كما ينبغي) أن تُحسن نوعية الحياة في هذا الداء المتروقي.

ثمة نظامان متوازنان مهمان في التحكم خارج الهرمي بالفعالية الحركية في مستوى الجسم المخطط والمادة السوداء: يكون الناقل العصبي في أحدهما هو الأستيل كركلين وفي الآخر الدوبامين. يحدث في داء باركنسون فقدان تنكسي في العصبونات الدوبامينية السوداوية المخططة، وتنتج أعراض هذا الداء وعلاماته عن نفاذ الدوبامين *dopamine depletion*. تسبب أدوية عديدة ظهور ملامح داء باركنسون أيضاً، ويستعمل التعبير العام (الباركنسونية) ليعطي الداء والحالات المُحرّضة دوائياً معاً. يتألف ثلثت الأعراض لهذا المرض من: بطء الحركة *bradykinesia*، والصلل *rigidity*، والرعاش *tremor*. وقد يطور المرضى الذين يتلقون الليفودوبا لفترة طويلة ظاهرة (تشغيل - إيقاف) التي يحدث فيها خلل حركة مفاجئ ومفجع (طور التشغيل)، يتناوب مع نقص

الغابابنتين **Gabapentin** هو مضاهئ لحمض غاما أمينوبوتيريك، ومنحل بالدم مما يكفي لعبور الحائل الدموي الدماغى لكن طرز فعله غامض. وي طرح دون تبدل، وهو (بخلاف العوامل المضادة للصرع الأخرى) لا يمرض الاستقلاب الكبدي للأدوية الأخرى أو يثبطها.

الغابابنتين فعال فقط في علاج النوب الجزئية والصرع المتعمم الثانوي (وليس الغيبة أو الصرع الرمعي العضلي)، بتوليفة مع عوامل مُوطّدة، ويستعمل في ألم الاعتلال العصبي. قد يسبب الغابابنتين النيمومة *somnolence*، وعدم الاستقرار، والدوخة، والتعب.

توبرامات **Topiramate** تملك مجالاً من الأفعال تتضمن إحصار قنوات الصوديوم الحساسة للفلوطاج، واستعزاز *enhancement* فعالية حمض غاما أمينوبوتيريك، وربما إحصاراً ضعيفاً لمستقبلات الغلوتامات. يسمح العمر النصفى (21 ساعة) بجرعة يومية واحدة، ويُفرغ في البول أساساً دون تبدل.

تستعمل التوبرامات كمعالجة مساعدة *adjunctive treatment* في علاج النوب الجزئية، مع التعميم الثانوي أو بدون. يُحدد استعمالها بتأثيراتها غير المرغوبة، خاصة التهذنة، وصعوبة التسمية وفقد الوزن. وقد يحدث حَسَر *myopia* حاد وارتفاع ضغط باطن العين.

الليفيتيراسيتام **Levetiracetam** يفعل بطريقة مختلفة عن الأدوية الأخرى المضادة للصرع. يمتلك طيفاً واسعاً ممكناً من الاستعمال، لكنه يستعمل حالياً للمعالجة المساعدة في النوبات الجزئية مع التعميم الثانوي أو من دون. يمتص بأكمله وبسرعة بعد الإعطاء الفموي، وهو فعال عند إعطائه بجرعتين يومياً، ويبدو أن منسبه العلاجي مرتفع، وأشيع التأثيرات الضائرة هي: الوهن، والدوخة، والنعاس.

السكسينيميدات **Succinimides** يختلف الإيثوسكسيميد **Ethosuximide** (زارونتين) (العمر النصفى 55 ساعة) عن الأدوية الأخرى المضادة للصرع في أنه يمحصر نمطاً خاصاً من قنوات الكالسيوم، وهو فعال في النوب الصرعية المصحوبة بغيبة (الصرع الصغير)، ويستعمل على نحو نوعي لهذه الحالة.

⁹ جيمس باركنسون (1755-1824)، طبيب، وصف الشلل الرُعاش (داء باركنسون) في 1817.

¹⁰ المادة السوداء يعبر عنها بالمصطلح لاتيني (*Substantia nigra*). هي جزء إكليلي في هذه المنطقة من الدماغ يظهر مناطق سوداء مميزة، ترى بالعين المجردة في الدماغ الطبيعي، وتكون غائبة من أدمغة المرضى المصابين بداء باركنسون.

الحراك hypokinesia (طور الإيقاف). وكتب أشهر من عانى من هذا المرض، وهو طبيب، يصف حالته: "من أكثر الجوانب المتعبة في هذه الحالة هو مدى تداخلها مع الأحداث البسيطة في الحياة اليومية. ليس هناك شيء سهل في داء باركنسون. يصعب أداء أي مهمة حتى التي يرجح التحكم بها. يرفض زر الأكمام أن يجد طريقه إلى مكانه، تسكن زوجتي خارج البلدة وأنا أفقد العشاء السنوي. لست قادراً على أن أدس الفكة من فاتورة 5 دولارات في محفظتي، ولن أستطيع ربط ربطة العنق ولا القيام بربط الحذاء. وإن قطعة من اللحم تسد الحلق. يجب أن يتوقع المرء في داء باركنسون الأمور غير المتوقعة... بدأ مرضي قبل خمس سنوات بتضييق الخناق علي، حيث أصبح أكثر شراسة وأصعب في التعامل معه. أصبح لدي انزعاج متزايد من فرط الحراك. كان صوتي منخفضاً بعض الشيء، أصبحت الفترات التي تسقط فيها قدمي مجمدة على الأرض عادية. لقد فقدت الفوائد التي كنت أستمتع بها سابقاً بوقت الراحة عندما انتقلت من الجرعة الفعالة إلى الجرعة التي لها تأثيرات ضائرة ثقيلة الظل. ولقد أصبت بفترة (إيقاف)... في كشك الهاتف¹¹..."

أغراض المعالجة Objectives of therapy

يمكن أن يُسترد التوازن الدوباميني/الكولينسي باستخدام الآليات التالية:

1. استعزاز النشاط الدوباميني بالأدوية التي يمكن أن:
 - أ. تعويض الدوبامين العصبي من خلال الإمداد بالليفودوبا (الذي يعدُّ طليعته الطبيعية)، وإن إعطاء الدوبامين نفسه غير فعال إذ إنه لا يعبر الحائل الدموي الدماغي.
 - ب. تفعل كنواتل للـ دوباامين (بروموكريتين، بيرغوليد، كابيرغولين، أبومورفين).
 - ج. تطيل فعل الدوبامين من خلال التثبيط الانتقائي

لاستقلابه (سيلغيلين).

- د. تطلت الدوبامين من مخازنه وتثبيط استرداده (أمانتادين).
 2. إنقاص النشاط الكولينسي بوساطة الأدوية المضادة للمُسكارين (مضادة الكولين outicholinergic¹²)؛ يكون هذا الأسلوب أكثر فعالية ضد الرعاش والصمل، وأقل فعالية في معالجة ببطء الحركة (ومنها العلاجية المنشأ، التي تسببها مناهضات مستقبلات الدوبامين).
- إن هذين الأسلوبين فعالان في المعالجة ويمكن مشاركتهما لإعطاء نفع أكبر. لذا فقد نعرف دون أن نتمعج أن الأدوية التي تطيل فعل الأسيتيل كولين (مُضادات الكولين إستراز) أو الأدوية التي تستنفد deplet غازن الدوبامين (ريزين) أو التي تُحصِر مستقبلات الدوبامين (مُضادات الذهان مثل الكلوربرومازين) ستفاقم أعراض الباركنسونية أو ستعرض حدوث حالة مشابهة للباركنسونية.
- تتضمن الأجزاء الأخرى من الدماغ التي تُكتنف فيها الأجهزة الدوبامينية اللبَّ medulla (المسؤول عن تحريض القيء) والوطاء (كبت إفراز البيرولاكتين) ومسارات محددة ذاهبة إلى قشرة المخ. يمكن تفسير التأثيرات المختلفة للأدوية الدوبامينية من خلال تفعيل هذه الأنظمة، أي القيء وكبت ثُر اللب (وعلى نحو رئيسي ناهضات الدوبامين المباشرة) وأحياناً مرض الذهان. تفعل مُضادات الذهان الكلاسيكية (راجع الفصل 19) التي استعملت لتدبير السلوك الذهاني من خلال إحصار مستقبلات الدوبامين D₂ وأيضاً (كما يتوقع) قد تسبب مُضادات الغثيان أحياناً ثُر اللب، ويمكنها أن تحرض الباركنسونية. تُخفف الباركنسونية الحديثة بالدواء باستخدام مُضادات المُسكارين، ولكن ليس باستعمال الليفودوبا أو مُضاهات الدوبامين، ولأن مُضادات الذهان تُحصِر مُستقبلات الدوبامين حيث تعمل تلك الأدوية. لما كانت العديد من مُضادات الذهان لها بعض الفعالية المضادة للمُسكارين فإن أنجع الأدوية لهذا الصدد مثل الثوريديازين هي الأقل احتمالاً للتسبب بالباركنسونية.

Salzman E W 1996 Living with Parkinson's disease. New England Journal of Medicine 334: 114-116

¹² مصطلح مُضاد المُسكارين يفضل الآن (راجع الفصل 21).

أدوية داء باركنسون

Drugs for Parkinson's disease

الأدوية الدوبامينية DOPAMINERGIC DRUGS

الليفودوبا ومثبطات نازعة كاربوكسيل الدوبا

Levodopa and dopa-decarboxylase inhibitors

يعدُّ الليفودوبا (دوبا - هو اختصار لديهيديروكسي فينيل آلانين) الحمض الأميني الطليعة الطبيعي للدوبامين. ولا يمكن استعمال الأخير لأنه يستقلب بسرعة في المعى والدم والكبد بواسطة الأكسيدات أحادي الأمين MAO والكاتيكول-O-ناقلة الميثيل catechol-O-methyltransferase، وحتى الدوبامين المعطى عن طريق الوريد أو الدوبامين المشكل في النسج المحيطة لا يكفي انحلاله في الدم لينفذ إلى الجهاز العصبي المركزي. أما الليفودوبا فإنه يمتص بسهولة من المعى الدقيق العلوي بواسطة نقل الحمض الأميني الفعال، وهو يملك عمراً نصفياً قدره 1.5 ساعة. ويستطيع أن يعبر الحائل الدموي الدماغ بنقل فعال مشابه، ويخضع لعملية نزع كاربوكسيل داخل الدماغ (وذلك بنزع كاربوكسيل الدوبا) ليتحول إلى الناقل العصبي الدوبامين.

لكن أحد المساوئ الرئيسية هي أن الليفودوبا يخضع لعملية نزع الكربوكسيل بدرجة كبيرة في النسج المحيطة أيضاً، ولذا فإن حوالي 1 - 5% فقط من جرعة فموية من الليفودوبا تصل إلى الدماغ. وهكذا يجب أن تعطى كميات كبيرة من الليفودوبا. وتنبط هذه الكميات الإفراغ المعدي، يصبح الإبقاء delivery إلى موقع الامتصاص شاذاً، وتحدث تموجات في التركيز البلازمي. يسبب هذا الدواء ومستقلباته تأثيرات ضائرة هامة من خلال أفعاله المحيطة، وأبرزها الغثيان، ويسبب أيضاً لا نظمية قلبية ونقصاً في ضغط الدم الوضعي. ولقد اجتنبت هذه المشكلة بدرجة كبيرة من خلال تطوير مثبطات الإنزيم النازع للكربوكسيل (التي لا تدخل إلى الجهاز العصبي المركزي) ولذا فهي تمنع الاستقلاب خارج الدماغ فقط للليفودوبا. تُعطى هذه المثبطات بالمشاركة مع الليفودوبا، وثمة مجال واسع من المستحضرات التي تشمل مثبطات نازع الكربوكسيل مع الليفودوبا وهي:

- كوكاريلدوبا co-careldopa (كاربيدوبا carbidopa + ليفودوبا levodopa بنسب 50/12.5 ميلي غرام، 100/10، 100/25، 250/25) (سينيميت Sinement).
- كوبيندوبا co-beneldopa (بينسيرازيد benserazide + ليفودوبا levodopa بنسب 50/12.5 مع 100/25، 200/25) (مادوبار Madopar).

تُنتج التوليفات combinations التراكيز الدماغية نفسها التي تنجم من الليفودوبا وحده، لكن يلزم 25% فقط من الجرعة، فهي تُسهل فعل الليفودوبا وتقلل وقوع التأثيرات الضائرة (ولاسيما الغثيان) من حوالي 80% إلى أقل من 15%.

تدبير الجرعة Dose management

يُدخل الليفودوبا المفرد أو بالتوليف (انظر أعلاه) بالتدريج ويُعائير بحسب الاستجابة، وتُبدل الجرعة كل أسبوعين. تُزاد الجرعة لتوفر منفعة كافية لكل مريض على حدة، وليس كجرعة معيارية لأن هذا الأمر كثير التغير.

تعدُّ مطاوعة المريض مهمة. أما التوقف المفاجئ عن استكمال المعالجة فيؤدي إلى نكس شديد.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. هي حدوث نقص

ضغط الدم الوضعي Postural hypotension. وقد يكون الغثيان عاملاً مُقيِّداً إذا زادت الجرعة بسرعة كبيرة جداً؛ يمكن في هذه الحالة المساعدة بإعطاء السيكليزين 50 ميلي غرام قبل 30 دقيقة من الطعام أو باستخدام دومبيريدون (يدخل قليل منه إلى الدماغ). وإن خلل الحركة dyskinesia الذي يخرسه الليفودوبا يأخذ شكل نفص لا إرادي في الطرف أو الرأس أو الشفة أو حركات لسانية مما يقيد كثيراً من طريقة استعمال الدواء (انظر لاحقاً). قد ترى تبدلات نفسية mental changes تتضمن الاكتئاب الذي يعدُّ شائعاً (وأفضل ضبط له هو استعمال مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات) إضافة للأحلام والهلوسات والهوامات (يمكن للكولوزابين أن يساعد في العلاج) يحدث هياج agitation وتخلط confusion لكنه قد يصعب تقرير ما إذا كانت ناتجة عن الدواء أو عن مرض. وقد تكون الأدوية في هذه الظروف مسؤولة عن إحداث

تخليط سمي (مُضادات المُسكارين ومُضاهئات الدوبامين المباشرة) وعندها يتم سحبها.

التأثرات Interactions. تحدث مع مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين غير الانتقائية، يُحصّن الدوبامين أحادي الأمين المُتشكّل من الليفودوبا من التحطيم، فيتراكم ويسلك المسار الطبيعي في التحول إلى نورأدرينالين (نورأبينفرين) وذلك بواسطة دوبامين β - هيدروكسيلاز، وهذا يؤدي إلى فرط ضغط الدم الوخيم. وربما يكون التداخل مع مثبط الأوكسيداز أحادي الأمين B- (MAOI-B) السيليجيلين selegiline علاجياً (انظر أدناه). إن مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات مأمونة الاستخدام. يناهض الليفودوبا تأثيرات الأدوية المُضادة للذهان (حاصرات مستقبلات الدوبامين). تحرض بعض خافضات ضغط الدم التأثيرات الخافضة للضغط الموجودة في الليفودوبا. تتداخل مستقبلات الدوبامين في البول مع بعض الاختبارات المستخدمة في ورم القواتم -phaeochromocytoma، ويُفضّل في مثل هؤلاء المرضى قياس الكاتيكولامينات البلازمية مباشرة.

إن الإنزيم النازع لكاربوكسيل الدوبا هو إنزيم معتمد على اليريدوكسين، قد يُحرّض الاستخدام المُصاحب لليريدوكسين كحالات المداواة الذاتية بمستحضر متعدد الفيتامين التحويل المحيطي لليفودوبا إلى دوبامين، وهكذا تصبح الكمية المتوافرة لدخول الجهاز العصبي المركزي أقل وتزول المنفعة. لم يعد هذا الأثر يظهر (بالطبع) بعد الاستخدام الحالي المعتاد لتوليفات الليفودوبا - مثبط نازع الكربوكسيلاز.

ناهضات الدوبامين Dopamine agonists

تقوم هذه المركبات بمحاكاة تأثيرات الدوبامين، الناهض الداخلي المنشأ، الذي ينبه النمطين الرئيسيين من مستقبلات الدوبامين D_1 ، D_2 ، (المقترنة على التوالي مع تنبيه الأدينيل سيكلاز وتنشيطه). تُعد مُستقبلات D_2 الهدف الرئيسي في داء باركنسون، يُعزز تنبيه D_1 المزمّن الاستجابة لتنبيه D_2 على الرغم من فعله التنشيطي الحاد لمُحلقة الأدينيليل adenylyl cyclase. وإن المشاكل الرئيسية في الدوبامين (أي في طليعته الدوائية الليفودوبا) هو عمره النصفى القصير وربما نتائج

يُصال كميات كبيرة من الركيزة substrate إلى السبيل التأكسدي oxidative pathway بواسطة الأوكسيداز أحادي الأمين. ومن جهة أخرى، فإن مشكلات تطوير بدائل تخليقية هي:

- إعادة تشكيل التوازن الصحيح بين تنبيه D_1 و D_2 (يعدّ الدوبامين انتقائياً مُستقبلات D_1 إلى حد ما في أجهزة التجربة، لكن أثره المُتشابك في الحي in vivo يحدد أيضاً من خلال كميته النسبية ومواقع المستقبلات التي تختلف بين المصابين بداء باركنسون والأشخاص الطبيعيين).
- اجتناب التأثيرات غير المرغوبة لمستقبلات D_2 المحيطية، خاصة المعدة.
- تخليق ناهض aganist كامل وغير جزئي.

البروموكريبتين Bromocriptine (المشتق من الأرغوت): هو ناهض مُستقبلات D_2 ، وهو مناهض ضعيف أيضاً مُستقبلات ألفا الأدرينية. وكثيراً ما يستعمل مع الليفودوبا. يُمتص الدواء بسرعة بعد الإعطاء عن طريق الفم، والعمر النصف 5 ساعات، وهكذا فإن فعله أُلطف من الليفودوبا، فقد ينفع المرضى الذين يظهرون تدهوراً بعد إنهاء الجرعة باستخدامهم الليفودوبا. يجب البدء بجرعة منخفضة جداً (1 - 1.25 ميلي غرام فموياً في الليل)، وتزداد بفواصل أسبوعية تقريباً وبحسب الاستجابة السريرية.

إن الغثيان والقيء أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً، وقد تستجيب للدومبيريدون، ولكنها تُميل لأن تصبح أقل ملاحظة باستمرار المعالجة. وقد يسبب نقص ضغط الدم الوضعي دوخة أو غشياً. وقد يحدث في الجرعات العالية ارتباك وتوهّمات وهَلَاوس، وأما بعد الاستعمال الطويل فيحدث انصباب جنبي وتليف خلف الصفاق.

الليزوريد Lisuride (العمر النصفى ساعتان) والبيرغوليد Pergolide (العمر النصفى 6 ساعات): شبيهان بالبروموكريبتين، مع أن الثاني ينبه مستقبلات D_1 أيضاً. يملك الكابيرغولين Cabergoline (وهو مشتق أيضاً من الإيرغوت) عمراً نصفياً يتجاوز 80 ساعة. تسمح هذه المدة

(الجدول 3.20). وتنشأ الأهمية العلاجية من استعراف هذين الشكلين من أنهما يُتَحَدَثان إلى مدى معين في نسيج مختلفة، ويمكن أن يثبط الإنزيم الموجود في تلك المواقع المختلفة انتقائياً بواسطة مثبطات مستقلة: يستعمل الموكلوبيسيد moclo-bemide لتثبيط MAO-A (الذي يستعمل في الاكتئاب، راجع الفصل 19)، والسيليجيلين لتثبيط MAO-B (الجدول 3.20).

السيليجيلين Selegiline هو مثبط انتقائي وغير عكوس للأوكسيداز أحادي الأمين من النمط B. إن مشكلة مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين غير الانتقائية في أنها تمنع تدرك الأمينات القوتية dietary ولاسيما التيرامين، والذي يستطيع عندئذ أن يفعل مجموعياً كمحاك للودي؛ وهذا يسمى "تفاعل الجبن cheese reaction" الرفع للضغط. وكما سيظهر من (الجدول 3.20) فإن السيليجيلين لا يسبب تفاعل الجبن، لأن الأوكسيداز أحادي الأمين A ما زال موجوداً في الكبد ليستقلب التيرامين. ويقوم الأوكسيداز أحادي الأمين A أيضاً باستقلاب التيرامين في نهايات العصب الودي، وهكذا فهو يوفر خطأ إضافياً من التحصين (التيرامين هو أمين فاعل غير مباشر حيث يزيح النورأدرينالين من النهايات العصبية). يقوم السيليجيلين في الجهاز العصبي المركزي بتحصين الدوبامين من التدرك داخل العصبوني، وليس له أي أثر على تراكيز هذه الأمينات في الفلح المشبكي synaptic cleft مثل السيروتونين والنورأدرينالين، التي تُؤَيَّد عادةً بمثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين المستخدمة في الاكتئاب، ولذا لا يمتلك السيليجيلين فعلاً مضاداً للاكتئاب.

لقد قُدم السيليجيلين selegiline مبدئياً على أساس الاعتقاد بأنه سيؤخر التدهور التالي لإلغاء الجرعة من خلال إطالة فعل الليفودوبا؛ اعتُقد فيما بعد أن هذا الفعل يمكن أن يكون محصناً للنورونات الدوبامينية وهكذا فهو يتيح البدء التالي بالمعالجة بالليفودوبا. وقد أصبح أحد أكثر الأدوية التي وصفت لمعالجة داء باركنسون. وعلى كل حال فقد فشلت التجارب السريرية التالية في تأكيد هذه التأثيرات، ولا ريب أن المعالجة المشتركة باستخدام الليفودوبا والسيليجيلين

الطويلة من الفعل بأن يستعمل كجرعة مفردة يومياً (أو مرتين في الأسبوع)، وهو ما يفضلهُ المرضى الذين غالباً ما يأخذون الأدوية الأخرى كل 2 - 3 ساعات، وقد قُيِّم أيضاً في المشاكل التي تحدث أثناء الليل والناجمة عن نقص الليفودوبا. البرامبيكسول Pramipexole هو مضاهي لمستقبلات الدوبامين D₂ غير مشتق من الأرغوت، وهو أكثر فعالية ضد الرعاش من الأدوية الأخرى. الروبينرول Ropinirole هو ناهض مباشر لمستقبلات D₂ وهو أيضاً مشتق غير أرغوتي non-ergot. ليس هناك معلومات كافية تسمح بالاختيار بين هذه الأدوية.

الأبومورفين Apomorphine يُشتق من المورفين ويملك خصائص بنوية مشابهة للدوبامين، وهو ناهض كامل لمستقبلات D₁ و D₂. واستخدامه الرئيسي عند المرضى الصغار المصابين بتموجات حركية وخيمة وخلل حركة (ظاهرة إيقاف - تشغيل on-off phenomenon) حيث يُعطى بالحقن تحت الجلد أو بالتسريب للمرضى المقاومين للليفودوبا (طور الإيقاف). إن البدء السريع للفعل باستخدام الطريق تحت الجلد (يمكن تعليم الإعطاء الذاتي للدواء) يُمكن مكوّن الإيقاف للإجهاد دون أن يتظر المريض 45 - 60 دقيقة ليتم امتصاص جرعة فموية أخرى من الليفودوبا. قد يلزم الأبومورفين للمشاركة مع مضاد للقيء مثل الدومبيريدون (الذي لا يعبر الحائل الدموي الدماغى كما يفعل الميتوكلوبراميد)، وذلك لتجنب أثره المقيئ التوعى. تسبب الجرعة المفرطة تثبيطاً تنفسياً، وهو يُناهض بالنالوكسون، ويستطيع الأبومورفين أن يحرض النعوظ القضيبي (دون أن يسبب إثارة جنسية)، ويعزز الاستجابة القضيبي للتنبيه الجنسي الإبصاري.

تثبيط استقلاب الدوبامين

Inhibition of dopamine metabolism

تملك إنزيمات الأوكسيداز أحادية الأمين (MAO) وظيفة مهمة في تحويل المحتوى داخل العصبون في الناقل العصبي. توجد الإنزيمات في شكلين رئيسيين A و B، المحددين بواسطة ركائز نوعية، كل منها لا يمكن استقلابه بالشكل الآخر

الجدول 3.20: أشكال الأكسيدات أحادي الأمين A و B (MAO-A و MAO-B): تفسير			
يظهر الجدول تعريف هذه الأشكال المتماثلة بحسب ركائزها النوعية، ثم بحسب انتقائيتها (أو لا انتقائيتها) مقابل عدد من الركائز والمنشطات الأخرى. إن تحديد التأثيرات العلاجية والضايرة يدل على انتقائية المشط وعلى الموقع النسيجي للإنزيم.			
الإنزيم	MAO-A	MAO-A, B	MAO-B
الركيزة	السيروتونين Serotonin (راجع ما سيأتي)	النورأدرينالين Noradrenaline (النورأبينفرين) (راجع ما سيأتي) الأدرينالين Adrenaline (الأبينفرين) الدوبامين Dopamine التيرامين Tyramine	فينيل إيثيلامين Phenylethylamine
المنشطات	موكلوبميد Moclobemide	ترانيلسبرومين Tranylcypromin فينيليزين Phemelizine إبرونيازيد Iproniazid	السيليجيلين Selegiline
الأنسجة	الكبد، الجهاز العصبي المركزي (العصبونات) والعصبونات الودية	راجع MAO-A و MAO-B	المعى، الجهاز العصبي المركزي CNS (الخلايا الدبقية)

الشرح: الركيزة النوعية للشكل A هي السيروتونين، أما للشكل B فهي الأمين غير الداخلي المنشأ (فينيل إثيل أمين) (موجود في كثير من أنواع الشوكولات). يمكن أن يستقلب النورأدرينالين والتيرامين والدوبامين بواسطة كلا الشكلين A و B. الشكل A هو الشكل الرئيسي في الكبد والعصبونات (سواء العصبية المركزية أم الودية المحيطة)، الشكل B هو الشكل الرئيسي في المعى لكنه يوجد أيضاً في الكبد والرتتين والخلايا الدبقية في الجهاز العصبي المركزي.

إطلاق الدوبامين Dopamine release

الأمانتادين Amantadine سبق اكتشاف غميطات مستقبلات الدوبامين، وكان اكتشافه كدواء مضاد للباركنسونية مثلاً عن الكشف بالصدفة السرندبية (موهبة الاكتشاف بالصدفة serendipity). فهو مضاد فيروسي لوحظ أنه مفيد (عندما أعطي لمرضى بداء باركنسون مصاب بالنزلة الوافدة). ويبدو أن هذين التأثيرين غير مرتبطين. يظهر أنه يفعل من خلال زيادة تشكيل الدوبامين وتحريره، وإنقاص الاسترداد العصبونسي. ويملك تأثيراً ضئيلاً مضاداً للمُسكارين أيضاً. هذا الدواء أقل فعالية من الليفودوبا، الذي يُعزّز فعله قليلاً. وهو أكثر فعالية من الأدوية المضادة للمُسكارين المعيارية، ولكن قد يحدث تأثيراً مضافاً additive effect. إن الأمانتادين خال نسبياً من التأثيرات الضائرة ولكنه قد يسبب مع ذلك وذمة في الكاحل ankle (ربما تأثير موضعي على الأوعية الدموية)، ونقص ضغط الدم الوضعي، والتزرق الشبكي، واضطرابات الجهاز العصبي المركزي التي تتضمن: الأرق والهلوسة ونادراً النوب.

كانت مرتبطة مع معدل وفيات زائد¹³، وأوقف العديد من المرضى السيليجيلين دون أن تتفاقم حالتهم. تدهورت حالة القليل منهم على نحو حاد وتابعوا تناول السيليجيلين على الرغم من أن سبب هذه المنفعة ليس واضحاً.

الإنتاكابون Entacapone يثبط إنزيم الكاتيكول-O-ناقلة الميثيل (COMT)، وهذا الإنزيم هو أحد الإنزيمات الرئيسية المسؤولة عن استقلاب الدوبامين، وهكذا فإن فعل الليفودوبا يتناول. وأفضل أثر له هو عند المرضى المصابين بتدهور مبكر نتيجة لإيقاف الجرعة، وهو يسمح لهم بأخذ الليفودوبا بفواصل قدرها 3 - 4 ساعات معطياً استجابة أكثر نفعاً وإمكانية في التنبؤ. يُفضّل الإنتاكابون في حالة تناول المستحضرات ذات الفعل المديد من الليفودوبا والتي يكون عيبيها الأساسي هو بداية الفعل البطيئة. ويمكنه أن يزيد خلل الحركة المشاهد في المراحل الأخيرة من داء باركنسون.

¹³ Ben-Sholomo Y, Churchyard A, Head J, Hurwitz B, Overstall P, Ockelford J, Lees A J 1998 British Medical Journal 316: 1191-1196

الأدوية المضادة للمُسكارين (المضادة الكولينية)

ANTIMUSCARINIC (ANTICHOLINERGIC) DRUGS

تنفع الأدوية المضادة للمُسكارين في الباركنسونية وذلك من خلال إحصارها لمستقبلات الأسيتيل كولين في الجهاز العصبي المركزي. ولذا فهي تُصلحُ جزئياً عدم التوازن المحدث بنقصان الفعالية الدوبامينية. وقد بدأ استعمالها عندما أُعطي الهبوسين إلى مرضى مُصابين بالباركنسونية كمحاولة للتقليل من الإلحاح الناتج عن التأثير الحيطي، وتبين بعد ذلك أنه يملك تأثيرات مفيدة أخرى في هذا المرض. وتستعمل الآن مشتقات تركييبية فموياً. تشمل البنزيكسول benzhexol (تريهيكسيفينيديل)، والأورفينادرين orphenadrine، والبنزاتروپين benztropine، وبروسيكليدين procyclidine والبيبريدين biperiden. وثمة أدوية قليلة تسمح بالاختيار فيما بينها. تُنتج مُضادات المُسكارين تحسينات بسيطة في الرعاش والصمل والإلحاح والتيس العضلي ومعض الساق. لكن تأثيرها قليل على ببطء الحركة الذي يعد أكثر الأعراض المسببة للعجز في داء باركنسون. وهي أيضاً فعالة بالإعطاء العضلي أو الوريدي وذلك في خلل التوتر الحاد المحرض بالدواء. تتضمن التأثيرات غير المرغوبة جفاف الفم، وتغيُّم الرؤية، والإمساك، واحتباس البول، والزرق glaucoma، والهلأوس، والعيوب في الذاكرة، والحالات التخيلية السية والذهان (التي يجب أن تُميز عن الخرف الكهلي).

معالجة داء باركنسون

Treatment of Parkinson's disease

إن الملامح الرئيسية التي تتطلب التلطيف هي الرعاش والصمل وبطء الحركة.

إن إجراءات التدابير العامة General measures هامة، وتتضمن تشجيع الأنشطة البدنية المنتظمة مع مساعدة نوعية مثل المعالجة الفيزيائية والمعالجة المقومة للنطق speech therapy والمعالجة المهنية.

DRUG THERAPY المعالجة الدوائية

تقوم الأدوية بالدور الأهم في تفريغ الأعراض. ولم يعرف

حتى الآن أي دواء يستطيع أن يبدل المساق المترقي للداء.

المعالجة الأولية Initial treatment

يجب أن تبدأ المعالجة فقط بعد تقدير ضرورتها في كل حالة على حدة. فمثلاً شاب يعمل عملاً يتطلب جهداً فيزيائياً يجب معالجته قبل شخص أكبر منه ومتقاعد. ويتوجب الموازنة بين هدفين متباينين هما: الرغبة في الحصول على تفريغ مُرضٍ من الأعراض الحالية وتجنب التأثيرات الضائرة التي تنتج عن المعالجة المستمرة الطويلة. وثمة جدل حول ما إذا كانت المعالجة يجب أن تبدأ بالليفودوبا أو بناهض تخليقي دوباميني. يقدم الليفودوبا التحسن الأفضل في الأعراض الحركية لكن يرتبط استعماله مع تطور خلل الحركة، والتي تكون حتمية بعد 5 - 10 سنوات وأحياناً أبكر من ذلك. أما ناهضات الدوبامين فلها تأثير حركي أضعف لكن إنتاجها لخلل الحركة أقل، ولذا يفضل بعض أطباء الجهاز العصبي إعطاء ناهض دوباميني مفرد كخيار أولي. ومن المؤسف أن 30% فقط من المرضى يحصلون على استجابة حركية مقبولة. ولذا ثمة خيار بديل هو بدء المعالجة بجرعة منخفضة من الليفودوبا للحصول على استجابة حركية جيدة، ثم إضافة ناهض دوباميني عندما تبدأ الفائدة الأولية بالتضاؤل. يبدو أن الوضع في كلا الأسلوبين بعد 5 سنوات من المعالجة سيكون متشابهاً، ولكن باستخدام الليفودوبا منذ البداية فإن المريض سيكون قد حصل مبكراً على الاستجابة الحركية.

تعدُّ الأدوية المضادة للمُسكارين ملائمةً فقط عند المرضى الصغار الذين يعانون من الرعاش والصمل بدرجة سائدة. فهم لا ينتفعون من بطء الحركة الذي هو العرض المعوق الأساسي. وتكون التأثيرات غير المرغوبة (الزرق الحاد الزاوية، والاحتباس البولي، والإمساك، والاضطراب النفسي) هي موانع استعمال مُضادات المُسكارين عند المسنين.

يمكن للأمانتادين أو السيليغيلين أن يؤخرا استعمال الليفودوبا أو ناهض الدوبامين التخليقي في المراحل المبكرة من المرض، إذا لزم منفعلة أعراضية خفيفة، لكن قلماً يكون هذا الأسلوب ضرورياً.

إن المساق النموذجي يكون بالمعالجة لمدة 2 - 4 سنوات

بالليفودوبا أو بناهض دوباميني، يبقى عجز المريض وأداؤه الحركي قريباً من الطبيعي على الرغم من تقدم المرض المستبطن. يُظهر 50% من المرضى بعد حوالي 5 سنوات مشكلات ناتجة عن المعالجة المديدة، أي يظهر خلل الحركة والتدهور التالي لإيقاف الجرعة مع ظاهرة (تشغيل - إيقاف). يفترض أن 100% من المرضى سوف يصابون بعد 10 سنوات. يشمل خلل الحركة *dyskinesid* حركة تمعجية لا إرادية في الوجه والأطراف قد تكون ثنائية الطور (تظهر في بداية الاستجابة الحركية وفي نهايتها) أو تظهر في وقت بلوغ تركيز الليفودوبا البلازمي الأعظمي. وهي تستجيب أولاً لخفض جرعة الليفودوبا، ولكن مع حدوث بطء حركة ومع مرور الوقت يحدث نقص مترقي في نطاق الحصول على الفائدة دون حدوث تأثيرات غير مرغوبة.

يُتأثر التدهور *deterioration* الناتج عن إيقاف الجرعة بزيادة تواتر تناول جرعة الليفودوبا (2 - 3 ساعات مثلاً)، ولكن قد ينجم عنه ظهور خلل الحركة أو تدهوره. ثم تصبح الاستجابة الحركية أكثر قسامة (هشة *brittle*) مع تأرجحات مفاجئة بين فرط التحرك ونقص التحرك (ظاهرة تشغيل - إيقاف). ترتبط هذه التغيرات في الحقيقة بالجرعة، على الرغم من طبيعتها غير القابلة للتنبؤ على مدى يوم واحد، وهو أثر مرئي فقط عندما يُربط مع المداواة الكلية التي أُخذت خلال أسبوع.

لقد اقترح العديد من الاستراتيجيات للتغلب على هذه المشكلات. إذ تميل مستحضرات الإطلاق المضبط من الليفودوبا إلى أن تترافق مع استجابة أولية غير كافية ومع خلل حركة مسبب للعجز في نهاية الجرعة. ويبدو أن الأسلوب الفعال هو استعمال مثبطات ناقل الكاتيكول $O-$ ميثيل (COMT) مثل الإنتاكابون، الذي يمكنه تلطيف التدهور المبكر الناتج عن إيقاف الجرعة دون أن يسبب خلل حركة. وهذا هو استطباه الأساسي الآن. يأخذ كثير من المصابين بداء باركنسون في أي حدث على الأقل اثنين أو أكثر من الأدوية بفواصل زمنية متتالية كل يوم، أي إنه يتحكم بحياتهم.

قد يحول التسريب تحت الجلدي المستمر للأبومورفين

الباركنسونية المُحرضة دوائياً

DRUG-INDUCED PARKINSONISM

تُحصر الأدوية المضادة للدُّهان الكلاسيكية (راجع الفصل 19) مستقبلات الدوبامين، وترتبط فعاليتها المضادة للدُّهان كثيراً بهذا الفعل، الذي يكتنف بوضوح المستقبل D_2 ، المستقبل D_2 هي الهدف الرئيسي في داء باركنسون. ليس من المفاجئ أن تقوم هذه الأدوية بتحريض ملامح سريرية شبيهة جداً بداء باركنسون المجهول السبب. إن فينوثيازينات البيرازين مثل التريفلوبيرازين، والبيثروفينونات مثل الهالوبيريدول هي أكثر الأدوية اكتنافاً. وفي سلسلة واحدة¹⁴ مؤلفة من 95 حالة جديدة من الباركنسونية في مؤسسة لطب الشيخوخة ارتبطت حوالي 51% من الحالات مع أدوية موصوفة، وتطلب نصف هذه الحالات إدخالاً إلى المستشفى. وبعد سحب الدواء المسبب للأذية حدث برء معظم الحالات تماماً في سبعة أسابيع.

ولكن: ثمة سيدة عجوز واحدة تلقت علاجاً بالتريفلوبيرازين trifluoperazine (من أجل الرعب والقلق القليل) لمدة 5

¹⁴ Stephen P J, Williamson J 1984 Lancet 2: 1082

ويكون العلاج الأفضل زرع كبد سوي الموضع orthotopic liver transplantation.

الرقص Chorea يمكن أن يخفف أياً كان سببه باستخدام مضادات الدهون الحاصرة لمستقبلات الدوبامين وأيضاً بالتتراينازين tetrabenazine الذي يثبط التخزين العصبي للدوبامين والسيروتونين.

التشنج العضلي اللاإرادي Involuntary muscle spasm يعالج تشنج الجفن وتشنج نصف الوجه والصعر التشنجي وفي الواقع تشنج الشق الشرقي المزمن بالذيفان الوشيقي botulinum toxin. وهو يُحصر على نحو غير عكوس إطلاق الأسيتيل كولين من النهايات العصبية الكولينية ويحقن موضعياً، ويدوم تأثيره حوالي ثلاثة أشهر. ويعدّ الذيفان الوشيقي فعالاً جزئياً في حوالي 90% على الأقل من المصابين بهذه الحالات. يحدث عسر بلع خفيف عند حوالي 30% من المرضى الذين يتلقون حقناً في العنق لعلاج الصعر، نتيجة لانتشار الذيفان إلى داخل العضلات البلعومية.

الشُناج Spasticity ينجم عن آفات في مَمرات مختلفة داخل الجهاز العصبي المركزي والنخاع. وتشمل الأدوية المستعملة مضاهي الغابا GABA (باكليفين)، والديازيبام والتيزانيدين (ناهض مستقبل أدرينية α_2).

تأثر العضل Myotonia الذي يحدث فيه فشل العضلة الإرادية بالارتخاء بعد التقلص، وقد يستفيد أعراضاً من الأدوية التي تزيد فترة الحرون العضلية مثل: البروكايناميد والفنتونين والكينيدين.

التصلب المتعدد Multiple sclerosis

تستعمل الأدوية لتخفيف التشنج العضلي المزمن أو الشُناج، ولكن حتى الوقت الحاضر لا توجد معالجة مُحورة للمرض لهذه الحالة الناكسة والمتردة، ويمكن أن يظهر أثر الغُفل لمعظم الأدوية بقوة. وعلى الرغم من بقاء سببه غير معروف فهو يعد الآن اضطراباً مناعياً ذاتياً. ولقد قاد ذلك إلى تحريب الأشكال القديمة والحديثة من الأدوية التي يمكن أن

أسابيع، فاحتاجت 36 أسبوعياً لتشفى من الباركنسونية المُحرّضة بالدواء لكنها لم تتمكن مطلقاً من العودة ثانية للبيت.

عندما تكون الباركنسونية المُحرّضة بالدواء مزعجة يمكن أن يفيد تناول دواء مضاد للمُسكارين مثل البنزهرمسول benzhexol. تثير مضادات الدهون اللاعوزجية تأثيرات خارج هرمية قليلة (راجع الفصل 19).

اضطرابات الحركة الأخرى

Other movement disorders

غالباً ما يكون الرُعاش الأساسي سليماً، لكن بعض الأشخاص قد يكونون عاجزين بسببه. يساعد الكحول من خلال فعل مركزي حوالي 50% من المرضى، لكن من الواضح عدم ملاءمته للاستعمال المديد، وينفع استعمال مُحصر لمستقبل بيتا الأدرينية مثل البروبرانولول بجرعة 120 ميلي غرام/يوم بنسبة 50%، وأحياناً ينفع الكلونازيبام والبريميديون.

تُرى التفاعلات الدوائية المُحرّضة لاختلال التوتر:

- كتفاعل حاد، عادة من نمط اللّوي torsion، وتحدث بعد إعطاء مضادات الدهون المحصرة لمستقبلات الدوبامين مثل الهالوبريدول، ومضادات القيء مثل الميتوكلوبراميد. ويمكن لدواء مضاد للمُسكارين مثل البييريدين أو البنزاتروبين، الذي يعطي عضلياً أو وريدياً وعلى نحو متكرر عند الحاجة، أن يفرج الحالة.

- عند بعض المرضى الذين يتناولون الليفودوبا لعلاج داء باركنسون.

- عند المرضى الصغار المعرضين لمعالجة مديدة بأحد مضادات الدُهان، ويظهرون خلل الحركة المتأخر (انظر آنفاً).

التنكس الكبدي العدسي Hepatolenticular degeneration

eration (داء ويلسون): ينجم عن فشل جيني في التخلص من النحاس المتص من الطعام فيتجمع في الكبد والدماغ والقرنية والكليتين. إن خَلَب النحاس في المعى مع البنسيلامين (الفصل 15) أو الترينيتين trientine يمكن أن يوطد توازناً سلبياً للنحاس (مع القليل من التحسن السريري إذا بدأت المعالجة باكراً). يمكن أن يطور المرضى أيضاً تشمّعاً cirrhosis،

تحور الاستجابة المناعية وتطلق السيتوكينات.

الكزاز Tetanus

أعراض التدبير العلاجي:

- الاستبدال neutralise المباشر بوساطة الغلوبولين globulin لأي ذيفان لم يلتصق بعد على نحو لا عكوس مع الجهاز العصبي المركزي.
- تحريب جراثيم الكزاز بالمعالجة الكيميائية، ولذا يتوقف إنتاج الذيفان.
- مكافحة الاختلاجات أثناء صيانة الوظيفة التنفسية والقلبية الوعائية، والتي قد تضطرب بفعل الذيفان.
- اجتناب الإصابة بعدوى داغلة intercurrent infection (عادة ما تكون رئوية).
- الوقاية من اضطرابات الكهرلية electrolyte ومداومة maintain التغذية.

المعالجة TREATMENT

يجب أن يعطى الغلوبولين المناعي البشري الخاص بالكزاز human immunoglobulin tetanus 150 وحدة/كيلو غرام عضلياً في مَقَرَات متعددة لاستبدال الذيفان غير المرتبط. وأينما تجلّت الجروح يجب أن تُنصَّر debrided. يعد المترونيدازول metronidazole المضاد الميكروبي هو دواء الاختيار للقضاء على المظنية الكزازية. أما البنسلين والأريثروميسين والتتراسكلين والكلورامفينيكول والكلنداميسين فهي بدائل مقبولة (راجع الجدول الفصل 11). يجب اجتناب التنبيه غير الضروري لأنه قد يُحرّض الصلّ rigidity والتشنجات. تتضمن المعالجة الأولية للصلّ والتشنجات التهذبة بالبنزوديازيبين مثل الميذازولام أو الديازيبام. ويمكن توفير تهدئة إضافية بالبروبوفول أو الفينوثيازين وعادة الكلوربرومازين. إن التشنجات المطولة في الداء الوخيم وحلل الوظيفة التنفسية تستوجب طلب التهوية الميكانيكية والتنبيب الرغامي. إذا جرى تنبيب المريض وكانت التهذبة وحدها غير كافية لضبط التشنجات فقد يتطلب استعمال دواء مُحَصِّر عصبي عضلي مثل جرعات متقطعة من البانكرونيوم pancuronium أو تسريب مستمر للأتراكوريوم

الأنترفيرون بيتا Interferon beta وُضع لاختبار سهولة تكيف المرضى والأطباء واقتصادي الصحة والإداريين. وفي التحارب ذات الشواهد بالغفل، فهو المعالجة الأولى التي أظهرت تناقصاً في عدد النكسات. ويمكن أن يكون للأنترفيرون بيتا أثر متواضع في تأخير العجز بتناوله لمدة 18 - 12 شهراً في الداء الناكس والمتردد relapsing/remitting. وفي تجربة سريرية أُعطي بطريقة معشاة حوالي 372 مريضاً مصاباً بداء ناكس ومتردد (قادرين على السير مسافة 100 متراً دون مساعدة أو راحة) 8 ملايين وحدة دولية أو 1.6 مليون وحدة دولية من الأنترفيرون بيتا أو بالغفل بالحقن تحت الجلد في أيام متناوبة. وبعد سنتين تبين النقص في معدل النكس من 1.27 في السنة في مجموعة الغفل إلى 0.84 سنوياً في المرضى الذين يتناولون الجرعة الأعلى¹⁵.

لا يُستطب الأنترفيرون بيتا عند المصابين بالشكل المتري من المرض أو عند العاجزين بشدة. وإن ارتفاع كلفة الدواء بالمقارنة مع الفائدة المكتسبة منع الانتشار الواسع لهذا الدواء. وهناك أطباء متخصصون بالجهاز العصبي معينون في المملكة المتحدة بإمكانهم وصف الأنترفيرون بيتا.

أمراض العصبون الحركي

Motor-neuron disease

إن سبب التخريب المتري للعصبونات الحركية العلوية والسفلية غير معروف. والدواء الوحيد المتوفر هو الريلوذول riluzole الذي يمكنه أن يبطئ تراكم الناقل العصبي الغلوتامات. عولج 959 مريضاً بالريلوذول وكان متوسط البقاء من 13 إلى 16 شهراً دون أن يكون له أثر على الوظيفة الحركية¹⁶، ويمكن أن يسبب الريلوذول قلة الكريات البيضاء العُدلة.

¹⁵ The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group 1995. Neurology 45: 1277-1283

¹⁶ Lacomblez L et al 1996 Lancet 347: 1425-1431

- Browne T R, Holmes G L 2001 Epilepsy. New England Journal of Medicine 344: 1145-1151
- Cook T M, Protheroe R T, Handel J M 2001 Tetanus: a review of the literature. British Journal of Anaesthesia 87: 477-487
- Compston A, Coles A 2002 Multiple sclerosis. Lancet 359: 1221-1231
- Delanty N, Vaughn C J, French J A 1998 Medical causes of seizures. Lancet 352: 383-390
- Harten P N van, Hoek H W, Kahn R S 1999 Acute dystonia induced by drug treatment. British Medical Journal 319: 623-626
- Heafield M T E 2000 Managing status epilepticus. British Medical Journal 320: 953-954
- Kapoor W N 2000 Syncope. New England Journal of Medicine 343: 1856-1862
- Kwan P, Brodie M J 2001 Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet 357: 216-222
- Martin J B 1999 Molecular basis of the neurodegenerative disorders. New England Journal of Medicine 340: 1970-1980
- Münchau A, Bhatia K P 2000 Uses of botulinum toxin injection in medicine today. British Medical Journal 320: 161-165
- Polman C H, Uitdehaag B M J 2000 Drug treatment of multiple sclerosis. British Medical Journal 2000: 490-494
- Shaw P J 1999 Motor neuron disease. British Medical Journal 318: 1118-1121
- Stephen L J, Brodie M J 2000 Epilepsy in elderly people. Lancet 355: 1441-1446
- Schapira A H V 1999 Parkinson's disease. British Medical Journal 318: 311-314

atracurium. يسبب ذيفان الكزاز أحياناً اضطرابات في التحكم المُستقل autonomic control، فمسبب فرط نشاط ودي وتراكيز بلازمية عالية للكاتيكولامين. تعدُّ التهذنة بوساطة بنزوديازين والأفيون الخط الأول في معالجة الخلل الوظيفي المُستقل. يساعد تسريب مُحصر بيتا القصير المفعول في مدة التأثير أي الإيسمولول esmolol أو ناهض ألفا-2 (α_2) الأدرينسي أي الكلونيدين clonidine في ضبط نوب فرط ضغط الدم. تستعمل أيضاً سلفات المغنسيوم الوريدية لتقليل الاضطراب المُستقل.

تتطلب الحالات الوخيمة من الكزاز على نحو عام القبول في وحدة الرعاية المكثفة intensive care unit لمدة 3 - 5 أسابيع. يكون فقدان الوزن عاماً universal في الكزاز ويتطلب هؤلاء المرضى تغذية معوية enteral. وتتضمن الإجراءات measures الأخرى الهامة: الضبط الكامل لتوازن السائل، والمعالجة الفيزيائية للصدر للوقاية من التهاب الرئة، والتوقية prophylaxis من الانصمام الخثاري والرعاية الترميمية المُركزة للوقاية من قرحات الضغط pressure sores.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Brodie M J, French J A 2000 Management of epilepsy in adolescents and adults. Lancet 356: 323-328

الأجهزة القلبية الرئوية والكلى

CARDIO-RESPIRATORY AND RENAL SYSTEMS

الأدوية والآليات كولينية الفعل والمُضادة للمُسكارين (المُضادة للفعل الكولين)

Cholinergic and antimuscarinic (anticholinergic) mechanisms and drugs

• الأدوية المعاكسة للأسيتيل كولين
- الأدوية المُضادة للمُسكارين

الأدوية كولينية الفعل (مُحاكيات الكولين)

Cholinergic drugs (cholinomimics)

تفعل هذه الأدوية على مُستقبلات الأسيتيل كولين خلف المشبكة (المُستقبلات الكولينية) في جميع مقرات الجسم حيث يكون الأسيتيل كولين ناقلاً عصبياً فعلاً. تنبه الانتقال في البداية ثم تُحصّره لاحقاً، وتقوم مثل الأسيتيل كولين بالعمل على المُستقبلات غير المُعَصَّبة التي تُرخي العضلات الملساء الوعائية في الأوعية الدموية المحيطية.

استعمالات الأدوية الكولينية

- من أجل الوهن العضلي الوبيل، في التشخيص (إيدروفونيوم edrophonium) وفي المعالجة (نيوستغمين neostigmine، بيريدوستغمين pyridostigmine، ديستغمين distigmine)
- تنبيه المثانة والأمعاء بعد الجراحة (بيثانيكول bethanechol، كرباكيل carbachol، ديستغمين distigmine)
- تخفيض ضغط باطن العين في الزرق البسيط المزمن (بيلوكاربين pilocarpine)
- توسيع القصبات عند المصابين بانسداد الجريان الهوائي (إيبراتروبيوم ipratropium، أوكسيتروبيوم oxitropium)
- تحسين الوظيفة المعرفية في داء ألزهايمر (ريفاستغمين rivastigmine، دونبيزيل donepezil)

الملخص

الأسيتيل كولين هو ناقل كيميائي واسع الانتشار في الجسم، يتوسط مجاًلاً واسعاً من التأثيرات الفيزيولوجية. ثمة صنفان متميزان من مستقبلات الأسيتيل كولين التي تتحدد على أساس التفعيل التفضيلي للقنواتيات Alkaloids، النيكوتين (من التبغ) والمُسكارين (من فطر أمانيت مُسكاريا amanita muscaria). تحاكي الأدوية الكولينية (ناهضات الأسيتيل كولين) الأسيتيل كولين في جميع المقرات sites على الرغم من تبدل التوازن بين التأثيرات النيكوتينية والمُسكارينية.

لقد وصفت مناهضات الأسيتيل كولين (مُحصرات) التي تُحصّر التأثيرات الشبيهة بالنيكوتين (المُحصرات العصبية العضلية ومُحصرات العقدة المُستقلة) في مكان آخر (انظر الفصل 18).

لقد سميت مناهضات الأسيتيل كولين التي تُحصّر التأثيرات الشبيهة بالمُسكارين، مثل الأتروپين Atropine، بأسلوب غير دقيق مُضادات الفعل الكوليني. يفضل هنا مصطلح مُضادة المُسكارين لأنه الأكثر دقة.

• الأدوية الكولينية

- التصنيف

- مقرات الفعل

- الفارماكولوجيا

- إسترات الكولين

- القنوات ذات التأثيرات الكولينية

- مضادات الكولينستراز: التسمم بالقُسُفات العضوية

- اضطرابات النقل العصبية العضلية: الوهن العضلي الوبيل

التصنيف CLASSIFICATION

ذات الفعل المباشر (ناهضات المستقبل)

Direct-acting (receptor agonists)

- تفعل إسترات الكولين (كربا كول، بيتانيكول) في جميع المقرات بأسلوب شبيه بالأسيتيل كولين، وتقاوم التدرك بالكولينسترياز. إن التأثيرات المسكارينية بارزة أكثر من النيكوتينية.

- القلوانيات Alkaloids (بيلوكاربين والمسكارين) تفعل على نحو انتقائي على العصبونات الكolinية خلف العقدة للأعضاء الإنتهائية.

ذات الفعل اللامباشر Indirect-acting

- تثبط مثبطات الكولينسترياز أو مضادات الكولينسترياز (فيزوستغمين physostigmine، نيوستغمين neostigmine، بيريدوستغمين pyridostigmine، ديستغمين distigmine، ريفاستغمين، دونيبيزيل donepezil) الإنزيم الذي يُحرب الأسيتيل كولين، مما يسمح للناقل الداخلي المنشأ أن يستلم وينتج تأثيرات قوية.

مقرات الفعل SITES OF ACTION

• الجهاز العصبي المستقل

- (1) القسم اللاودي: العقد، النهايات خلف العقد (جميعها)؛
- (2) القسم الودي: العقد، بعض النهايات خلف العقد مثل الغدد العرقية sweat.

• الموصل العصبي العضلي Neuromuscular junction

- الجهاز العصبي المركزي
- مقرات غير مُعَصَّبة: الأوعية الدموية، وخاصة الشريينات.

يعدّ الأسيتيل كولين الناقل العصبي في جميع هذه المقرات، يفعل على المستقبل خلف المشبكية، فيما عدا معظم الأوعية الدموية التي لا يتعلق فيها فعل الأدوية الكolinية بالأعصاب الكolinية الموسعة للأوعية. يُنتج أيضاً في الأنسجة التي لا تتعلق بالنهايات العصبية مثل المشيمة والخلايا الظهارية المهدبة، حيث يفعل كهرمون (دواء تلقائي) في المستقبلات الموضعية.

يرد فيما بعد قائمة من التأثيرات الرئيسية التي لا تحدث جميعها مع كل دواء، ولا تُلاحظ جميعها بالجرعات العلاجية. إن أفضل مكان تُشاهد فيه التأثيرات المجموعية العصبية المركزية للأدوية الكolinية هو في حالات التسمم بالكولينسترياز على سبيل المثال. يُناهض الأترويين جميع آثار الأدوية الكolinية عدا الأفعال النيكوتينية في العقد المستقلة والموصل العصبي العضلي إذ يمتلك تأثيرات مُضادة للمسكارين ولكن ليس للنيكوتين (انظر أدناه).

الفارماكولوجيا PHARMACOLOGY

الجهاز العصبي المستقل

Autonomic nervous system

القسم اللاودي Parasympathetic division إن تنبيه المستقبلات الكolinية في العقد المستقلة وفي النهايات خلف العقدية أكثر ما يُصيب الأعضاء التالية:

العين: يحدث تقبض الحدقة وتشنج العضلة الهدبية بحيث تطابق العين الرؤية للقرب. ينخفض ضغط باطن العين الذي يمكن أن ينجم عن توسع الأوعية إلى نقطة يمكن فيها لسائل باطن العين أن يعبر إلى الدم.

الغدد الخارجية الإفراز: يزداد بوضوح إفراز الغدد اللعابية، والدمعية، والقصبية، والعرقية. تكون الأخيرة كolinية الفعل، على الرغم من الجزء التشريحي للجهاز الودي. القلب: يحدث بطء قلبي مع إحصار أذيني بطيني ويتوقف القلب أخيراً.

القصبات: تسبب تضيقاً قصبياً وفرط إفراز قد يكون خطيراً عند الأشخاص الربويين، لذلك يجب اجتناب الأدوية الكolinية الفعل قدر الإمكان.

المعى: يزداد النشاط الحركي وقد يسبب الألم المغصي. وينخفض توتر المصبرات الذي قد يسبب التبرزتى (المصرة الشرجية) أو القلس الحمضي (المصرة المريئية). المثانة والحالبين: يتقلصان والأدوية تعزز التبول.

القسم الودي Sympathetic division. تنبه فقط العقد، والأعصاب الكolinية الفعل في لب الكظر. تتنلب هذه

alkaloid القلوانسى (مُسكارينية).

إسدرات الكولين CHOLINE ESTERS

الأسيتيل كولين Acetylcholine

لما كان الأسيتيل كولين يمتلك أهمية كبيرة في الجسم فليس من المدهش القيام بمحاولات عديدة لاستعماله في المداواة. لكن مادة كهذه تمتلك ضروباً ضخمة من التأثيرات وتتخرب بسرعة في الجسم ربما لا تكون مفيدة عندما تعطى بأسلوب مجموعي، وكما هو موضح في تاريخ الطب النفسي.

حُقن الأسيتيل كولين بالبده وريدياً كعلاج للاحتلاج في عام 1939، وذلك بتوقع مبرر أن التوب ستكون مسؤولة عن الكسور بدرجة أقل مما هو عن التشنجات التالية للمعالجة بالليتا زول Leptazol. كانت معدلات الشفاء أكثر من 80% في حالات ذهانية مختلفة. وقد بدأ الحماس يتناقص عندما وُجد أن النوبات كانت نتيجة عوز الأكسجين الناتج عن السكتة القلبية وليس نتيجة التأثيرات الدوائية على الدماغ¹.

يوضح الوصف التالي ذلك:

في الثوانى التالية للحقن (والذي أعطي بالسرعة الممكنة، لتجنب التخريب الكلي في الدم) انتصب المريض وسحب ركبتيه للأعلى نحو الصدر، وثنى ذراعيه وحسى رأسه للأمام وكان هناك سعال حاف متكرر مترافق أحياناً مع بينج وكان البلع صعباً مترافقاً مع إمكانية سماع أصوات دمدمة تمحجية عالية، وكان التنفس جهدياً وغير منتظم. وأما السعال فكان يخف عندما يستلقي المريض في السرير. كان النبض الشعاعي القمي صفراً في الثوانى الأربعة التالية للحقن ودخل المريض في غيبوبة وأصبحت الحدقتان متوسعتين والمنعكسات العميقة مفرطة النشاط وأصيب المريض خلال 45 ثانية بتشنج ظهري مع انقطاع نفس عنصر، وكان الدماغ والعرق والخراجر بارزة. تناقصت المنعكسات العميقة، ارتخى المريض بعد ذلك وتمدد في السرير مهدوء مع زكام رطب ورمادي. كان التوهج في الوجه واضحاً مع عودة النبض خلال 90 ثانية، وارتفع معدل التنفس وعاد الوعي خلال 125 ثانية.

يمكن للمرضى في بعض الحالات أن يتبولوا ولكن لا يتغوطون ويميلون للتمدد في السرير مهدوء بعد المعالجة، ولكن

التأثيرات على تأثيرات الجهاز اللاودي وتكون واضحة وشائعة في حال إعطاء الأترويين لإحصار الأخير، إذ يتسرع القلب، وتنضيق الأوعية ويرتفع ضغط الدم.

الموصل العصبي العضلي (الإرادي)

Neuromuscular (voluntary) junction

يملك الموصل العصبي العضلي نهاية عصبية كولينية المفعول ويتنشط أيضاً بالكولينستيراز الذي يسمح للأسيتيل كولين بالاستدامة، مسبباً ارتجافاً حُزمياً عضلياً. يؤدي التفعيل المطول لإحصار ثانوي عصبي عضلي مزيل للاستقطاب.

الجهاز العصبي المركزي Central Nervous system

عادة ما يتبع التنبيه الإحماذ ولكن الاختلاف بين الأدوية كبيراً وربما ينجم عن الفرق في النفوذية إلى الجهاز العصبي المركزي. تُحدث الجرعة المفرطة استثارة نفسية، مع تخطيط وتململ، وأرق (مع كوابيس عند النوم)، ورُعاش وتحدث أحياناً احتلاجات وغيوبة.

الأوعية الدموية Blood vessels

تُمة تنبيه للنهايات العصبية الموسعة للأوعية الكولينية المفعول بالإضافة إلى فعل مُوسع أهم في الشُرينات والشُعيرات من خلال المُستقبلات غير المُعصبة. تؤيد مضادات الكولينستيراز الأسيتيل كولين الذي يوجد في الجُدر الوعائية للأعصاب على نحو مُستقل.

التأثيرات النيكوتينية والمُسكارينية

Nicotinic and muscarinic effects

وضع هنري دِل Henry Dale التقسيم الوظيفي الذي بقي طريقة صامدة ومفيدة لتصنيف التأثيرات الكولينية المفعول للأدوية. لاحظ أن أفعال الأسيتيل كولين والمواد ذات التأثيرات الشبيهة بالأسيتيل كولين في العقد المُستقلة والموصل العصبي العضلي (الموجودة في نهاية الأعصاب الكولينية الناشئة ضمن الجهاز العصبي المركزي) تحاكي التأثيرات المنبهة للنيكوتين (نيكوتينية). وبطريقة أخرى، فإن الأفعال في النهايات الكولينية خلف العقدية (النهايات اللاودية مع الأعصاب الودية الكولينية المفعول في الغدد العرقية) والمُستقبلات غير المُعصبة في الأوعية الدموية تشبه المُسكارين

¹ Harris M et al 1943 Archives of Neurology and Psychiatry 50: 304

يمنع معظم المرضى إعادة المعالجة².

أن يكون البوبريون أكثر فعالية من اللطخات⁴ النيكوتينية (راجع الفصل 10).

إسترات الكولين الأخرى

OTHER CHOLINE ESTERS

الكربا كول Carbachol لا يتحرب بالكولينستراز وتكون تأثيراته أوضح على المثانة والسبيل المعدي المعوي لذا فإن الدواء قد يستخدم لينبه هذه الأعضاء كما هو الحال بعد الجراحة. يتناقص هذا الاستعمال (وكذلك البيثانيكول Bethanechol، أدناه) و، على سبيل المثال، تفضل القنطرة في حالة وهن المثانة. يمكن أن يعطى الكربا كول فمويًا لأنه ثابت في الأمعاء وهو خطير جداً إذا أعطي وريدياً، ولكنه قد يكون مأموناً إذا أعطي تحت الجلد.

البيثانيكول Bethanechol يشبه الكربا كول في تأثيراته ولكن مفعوله أقل بحوالي 10 مرات (فهو يختلف بمجموعة β ميثيل المفردة) ولا يملك تأثيرات نيكوتينية معقدة بالجرعات السريرية.

قلوانيات ذات تأثيرات كولينية

ALKALOIDS WITH CHOLINERGIC EFFECTS

النيكوتين Nicotine (راجع الفصل 10) هو دواء اجتماعي يستخدم طبيًا كمساعد على إيقاف معاقرة التبغ وهو متاح إما كصمغ (علك) للمضغ أو لطخات patches جلدية أو للاستنشاق، تعطي هذه الأشكال جرعات أقل من النيكوتين مما تعطيه السجائر ويبدو أنها مأمونة للمصابين بمرض قلبي إقفاري. إن اللطخات أفضل تحملاً على نحو طفيف من الصمغ لأنها تطلق النيكوتين بطراز أكثر تغيراً يعتمد على المدى الذي مضغت به وعلى الباهاء pH اللعابي الذي يتأثر بدوره بشرب القهوة والمشروبات الكربوناتيّة carbonated drinks. تبين أن المعالجة بالنيكوتين أكثر فعالية بمرتين تقريباً من المعالجة بالغفل في تحصيل سحب ثابت من التدخين (18% مقابل 11% في مراجعة واحدة)³ تفيد المعالجة أكثر إذا استخدمت كمساعد وليس كبديل عن النصح المستمر. يمكن

² Cohen L H et al 1944 Archives of Neurology and Psychiatry 51: 171

³ نشرة الدواء والمداواة 1999، 37 (يوليو/تموز) (July issue).

البيلوكارين Pilocarpine، من النباتات الأمريكية الجنوبية (المبلودة، بيلوقربوس) التي تؤثر بطريقة مباشرة على الأعضاء الانتهازية المعصبة بالأعصاب خلف العقدة (الجهاز نظير الودي إضافة للغدد العرقية) وتحرض ثم تحمد أيضاً الجهاز العصبي المركزي. كثيراً ما يستخدم البيلوكارين سريراً في تخفيض ضغط باطن العين في الزرق البسيط كمساعد لمُحصر بيتا β الموضعي؛ حيث يقبض الحدقة، ويفتح مكان نزح الأقبية في شبكة الترييق trabecular network ويحسن تدفق الخلط المائي aqueous humour. يتوفر البيلوكارين الفموي لمعالجة جفاف الفم في متلازمة شوغرن Sjogren's Syndrome أو بعد تشيع أورام الرأس والرقبة. يعدّ التعرق التأثير الجانبى الأشيع، أما التأثيرات الجانبية القلبية فلم تقيّم بعد.

أريكولين Arecoline هو قلواني موجود في جوز التنبول betel nut، بمضغ على نطاق واسع في جميع أنحاء الهند وجنوب شرق آسيا، ومن المرجح أن اليزفون في الصمغ يوفر الباهاء القلوي الضروري لتكبير الامتصاص الشدقي، ويعطي هذا الدواء تأثيراً شميقياً euphoric خفيفاً مثل كثير من القلوانيات المحاكية للودي.

المسكارين Muscarine ليس له استخدام علاجي ولكن له أهمية دوائية، ويوجد بكميات ضئيلة في فطر (أمانيتا مُسكاريا) (غاريتون الدباب) المسمى بذلك لقدرته على قتل الذبابة المنزلية، وسمي كذلك إذ كان يُعتقد أنه مبيد حشري لكنه غير سام نسبياً على الدباب (في الإعطاء الفموي). وربما تحوي الفطريات مواد مضادة للمُسكارين وناهضات مستقبلات GABA مثل (الموسيمول Moseimol) بكميات كافية لتكون ذات مفعول نفسي عند الإنسان.

يظهر التسمم بهذا الفطر مع التأثيرات المضادة للمُسكارينية الكولينية أو مع التأثيرات الغابية GABAergic، وجميعها تملك تأثيرات عصبية مركزية. والحمد لله فإنّ التسمم بالأمانيتا

⁴ Jorenby D E et al 1999 New England Journal of Medicine 340: 685-692

مسكاريا قلماً يكون خطراً. ثمة أنواع من *Inocybe* تحوي كميات كبيرة من المُسكارين (راجع الفصل 9). يمكن رؤية المدى الذي يذهب به الإنسان في غُطل كيمياوية chemical vacations عندما تكون الحياة قاسية لدى سكان شرق سيبريا الذين يستخدمون أمانيتا مُسكاريا للترفيه بسبب تأثيراتها المنبهة الدماغية، وهم مهوون على ما يبدو لتحمل التأثيرات المستقلة (اللاإرادية) للهروب سريعاً من الواقع. كانت هذه الفطريات نادرة في الشتاء وقد اكتشف المحبون المقتصدون ذلك بشرب البول الخاص بهم واستطاعوا بذلك أن يطيلوا فترة سكرهم، وفي بعض حالات المزاج العالي فإن الشخص السكران يمكن أن يقدم بوله للآخرين كعلاج.

مضادات الكولينستيراز ANTICHOLINESTERASES

ثمة إنزيم في نهاية الأعصاب الكولينية والكريات الحمر يُحرب الأسيتيل كولين بصفة خاصة وهو (كولينستيراز حقيقي) أو أسيتيل كولينستيراز. توجد إنزيمات إستيرية أخرى في النسيج المختلفة ولاسيما البلازما، وهي ليست نوعية للأسيتيل كولين لكنها تخرب أيضاً إسترات أخرى مثل الساكساميثونيوم، والبروكاين، والكوكاين والماموتيرول الذي هو طليعة دوائية تُحلمه إلى التريبتالين. يمكن أن تسمى هذه إنزيمات كولينستيراز كاذبة أو غير نوعية. تستخدم المواد الكيماوية التي تعطل هذه الإنزيمات الإستيرية (مضادات الكولينستيراز) في الطب والزراعة كمبيدة للهوام. فهي تعمل عن طريق السماح بالتخليق الطبيعي للأسيتيل كولين فيتراكم بدلاً من تركه ليتخرب. تعزى تأثيراتها الكاملة إلى هذا التراكم في الجهاز العصبي المركزي والموصلات العصبية العضلية، والعقد المستقلة، والنهايات العصبية الكولينية خلف العقدة (الموجودة بالأساس في الجهاز العصبي للنظير الودي)، وفي حدر الأوعية الدموية، حيث يقوم الأسيتيل كولين بدور نظير صماوي paracrine role غير مترابط بالضرورة مع النهايات العصبية. يعاكس بعض هذه التأثيرات بعضها الآخر، مثلاً، سيكون تأثير مضاد الكولينستيراز على القلب محصلة لتنبيه العقد الودية ومعاكسة التأثير الناتج عن تنبيه العقد اللاودية

(البهيمية) والنهايات العصبية خلف العقدة.

فيزوستغمين Physostigmine قلوانسي يستخرج من بذور فولة كالابار calabar bean في غرب أفريقية (بقلة كالابار) وقد استخدم لفترة طويلة كسلاح وكسُمٌ للتعذيب⁵ ويستمر تأثيره لساعات قليلة. واستخدم الفيزوستغمين كذلك مع البيلوكارين لتخفيف ضغط باطن العين، وقد تبين أن له نجاعة في تحسين الوظائف المعرفية في الخرف من نمط ألزهايمر.

النيوستغمين Neostigmine عمره النصفي ساعتان، وهو مضاد كولينستيراز تخلفي قابل للعكس، ووظائفه سائدة في الموصِل العصبي العضلي والسبيل الهضمي والجهاز القلبي الوعائي والعين، ولذا يستخدم كثيراً في الوهن العضلي الريبيل، وفي تنبيه الأمعاء والثانة بعد الجراحة⁶، وأيضاً كدرياق antidote لينافس العوامل المحصورة العصبية العضلية. يكون النيوستغمين فعالاً بالطريق الفموي وبالحقن (عادة تحت الجلد)، وقد تستخدم الجرعات العالية في الوهن العضلي الريبيل بالتزامن غالباً مع الأتروبين لإنقاص التأثيرات المُسكارينية غير المرغوبة.

بيريدوستغمين Pyridostigmine مشابه للنيوستغمين وله تأثير أقل قدرة لأنه أبطأ في البدء وأطول قليلاً في المدة، وقد يكون له تأثيرات حَشَوِيَّة أقل، ويستخدم في الوهن العضلي الريبيل.

ديستغمين Distigmine وهو بيريدوستغمين متغاير جزئيتان مرتبطتان كما يشير إليه الاسم).

إيدروفونيوم Edrophonium يتعلق بنويماً بالنيوستغمين، وتعد تأثيراته مُختَصَرَة وتأثيراته المستقلة ضئيلة، ما عدا الجرعات العالية منه. يستعمل هذا الدواء في تشخيص الرهن العضلي الريبيل، ولتفريق نوبة الوهن العضلي (الناجمة عن عدم كفاية المعالجة بمضادات الكولينستيراز أو المرض الوخيم) عن

⁵ لإظهار أنه مذنب أو بريء بحسب فيما إذا مات المتهم أو عاش بعد جرعة قضائية judicial dose. تمتلك هذه الممارسة ميزة العقاب المتواتر (الآني) للمذنب المُرتكب.

⁶ Ponc R J et al 1999 New England Journal of Medicine 341: 137-141

يحتاج إتمام هذه العملية لأسابيع على الرغم من أن الشفاء السريري يكون واضحاً خلال أيام. تواجه حالات التسمم الحاد عادة خارج الممارسة العلاجية كما في الزراعة والصناعة أو حوادث النقل. وقد طورت المواد المستخدمة في هذا النمط واستخدمت في الحروب، خاصة عوامل 3G و(GD Soman)، GB (Sarin)، GA (Tabun). والمسماة أيضاً بغاز الأعصاب nerve gas وتعد في الحقيقة سوائل طائرة تيسر استعمالها⁸. وعندما يوجد اختطار معروف للتعرض، فإن الاستخدام المسبق للبريدوستغمين، الذي يشغل الكولينستيراز بأسلوب عكوس لبضع ساعات (الشیطان الأصغر)، يحميها بأسلوب تنافسي من وصول عامل الحرب warfare agent (الشیطان الأكبر) إليها؛ فالجنود الذين يتوقعون هجوماً يجب أن يزودوا بحقن معبأة مسبقاً (من التصميم نفسه، كالإبين Eipen لتوليد الأدرينالين) كمعالجة دريائية antidote (انظر أدناه). تتمتع عوامل الفسفات العضوية عبر الجلد والسبيل المعدي المعوي وبلاستنشاق. ويعتمد التشخيص على ملاحظة الجزء الأساسي العام من قائمة الأفعال اللاحقة.

الملامح النموذجية Typical features للتسمم الحاد تكتنف السبيل المعدي المعوي (الإلحاح، القيء، المغص البطنى، الإسهال، التبرز غير الإرادي)، والجهاز التنفسي (ثر قصبى، تضيق قصبى، سعال، أزيز، زلة)، والجهاز القلبي الوعائي (بطء القلب)، والجهاز البولي التناسلي (تبول لا إرادي)، والجلد (تقرق)، والجهاز الميكلي (ضعف عضلي، نفضان)، والجهاز العصبي (تقبض حدة، قلق، صداع، اختلاجات، شلل تنفسي). ينجم الموت عن توليفة من الأفعال في الجهاز العصبي المركزي من شلل العضلات التنفسية بواسطة إحصار عصبي عضلي ثم زوال استقطاب محيطي وإفراز قصبى مفرط وتضيق مسبب للفشل التنفسي، وقد أوضح فتح الجثة كثرة وجود انغلاف اللفائفي ileal intussusception.

⁸ ثمة حالات رئيسية، في الأزمنة الأخيرة، من الإستعمال ضد السكان من قبل الهيئات العسكرية والإرهابية (في الميدان وفي نظام النقل تحت الأرض

(underground transport system).

النوبة الكولينية (الناجمة عن عدم فرط المعالجة بمضادات الكولينستيراز). يتحسن ضعف الوهن العضلي كثيراً بالإندروفونيوم بينما يتفاقم الضعف الكولينسي لكن يعد هذا التأثير عابراً إذ إن فعل 3 ميلي غرام وريدياً يفقد خلال 5 دقائق.

كرباريل Carbaryl (carbaril) هو مضاد كولينستيراز آخر كرباموليتي carbamoylating قابل للعكس، يشبه النيوستغمين كثيراً في فعله. وقد استخدم كثيراً كمبيد حشرات في الحدائق، أما سريرياً فقد استخدم لقتل قمل الرأس والجلسد. تفتقر الحشرات الحساسة إلى الكريات الحمراء الغنية بالكولينستيراز، وتموت نتيجة لتراكم الأسيتيل كولين في الموصل المشبكية لجهازها العصبي المركزي. يمكن الاستخدام الفعال والمأمون عند البشر لأننا نملك الكولينستيراز، وكذلك فإن امتصاص الكرباريل محدود جداً بعد التطبيق الموضعي. يعد الملاثيون Malathion مضاد كولينستيراز فعال في الجرب، وقمل الرأس والعانة. أما الاستعمال الأحدث للأدوية المضادة للكولينستيراز فهو لتحسين الوظائف المعرفية لدى المصابين بداء ألزهايمر، بينما ترتبط درجة الخرف وكثافة اللويحات النشوانية amyloid plaque باعتلال وظيفة الدماغ الكولينية. إن الدونيزيل Donepezil والريفاستغمين rivastigmine⁷ مرخصان في المملكة المتحدة لهذا الاستطباب، وكلاهما فعال بالطريق الفموي ويعبران الحائل الدموي الدماغى بسهولة (راجع الفصل 20).

التسمم بمضادات الكولينستيراز

Anticholinesterase poisoning

كانت مضادات الكولينستيراز التي استعملت في المداواة غالباً من نمط الكربامات carbamate التي تعمل عن طريق تعطيل الكولينستيراز بأسلوب عكوس ولساعات قليلة فقط. ويتباين ذلك بوضوح بالتثبيط الطويل الأمد المحدث بالمثبطات من نمط الفسفات العضوية (OP). يكون التثبيط في الممارسة طويلاً جداً، لذا فإن الشفاء السريري من التعرض للفسفات العضوية عادة ما يكون معتمداً على تخليق إنزيم جديد. ربما

قد تتطور المتلازمة المتوسطة *intermediate syndrome* على نحو نموذجي ومتواتر تماماً بعد 1 - 4 أيام من زوال الأعراض بعد التعرض الحاد، تتميز هذه المتلازمة بالطرف الرخو الدانسي والذي ربما يعكس نخراً عضلياً. يظهر وبعد فترة 2 - 4 أسابيع عند بعض الأشخاص المعرضين اعتلال عصبي متأخر مع اعتلال حسي حركي غالباً في الأطراف السفلية. ومطالعة التأثيرات المزمنة (عيرياً معرفياً دقيقة، واعتلالاً عصبياً محيطياً) نجد نكساً تالياً للتعرض لجرعة منخفضة كما في استخدام الفسفات العضوية، أي sheep dip، الذي يستمر ليكون موضوع الاستقصاء، لكن لا يوجد حتى الآن برهان جازم.

المعالجة Treatment. بسبب إنَّ الطرف الشائع للتسمم المارض هو التعرض لبخاخ مبيد الموم *pesticide* أو انسكابه، فيجب أن تنزع الملابس الملوثة ويغسل الجلد. ولا بد من غسل المعدة إذا ابتلعت أي مادة، ويجب أن يأخذ المرافقون حذرهم ويتأكدوا أنهم غير ملوثين.

• **الأتروپين Atropine** يعد ركناً أساسياً في المعالجة (2 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً) بأسرع ما يمكن، وتعاد كل - 60 15 دقيقة حتى جفاف الفم وحتى تزداد ضربات القلب إلى 70 ضربة في الدقيقة مما يشير لكفاية تأثيرها. وربما يتطلب المريض المتسمم حوالي 100 ميلي غرام أو أكثر للنوبة المفردة. يناهض الأتروپين التأثيرات المسكارينية المحاكية للاودي للتسمم الناجم عن تراكم الأسيتيل كولين فينبه النهايات العصبية خلف العقدة (إفراز مفرط وتوسع وعائي)، ولا يؤثر الأتروپين على الإحصار العصبي العضلي النيكوتيني.

• **التهوية الميكانيكية Mechanical ventilation** قد تكون ضرورية لتساعد العضلات التنفسية ويكون الانتباه للمسلك الهوائي بصفة خاصة إجراءً منقذاً للحياة بسبب التضيق القصبي والإفراز المفرط.

• **الديازيبام Diazepam** قد يلزم من أجل الاختلاجات.
• **قطرات الأتروپين العينية Atropine eyedrops** فهي تفرج الصداع المحدث بتقبض الحدقة.

• **الاستنشاق الإنزيمي Enzyme reactivation.** يعطل مبيد الموم الفسفاتي العضوي (OP) الكولينستيراز وذلك بفسفة الإنزيم الفعال على نحو غير عكوس، والمواد التي تستنشط الإنزيم تسرع تخريب الأسيتيل كولين المتراكم، وعلى خلاف الأتروپين، فإنها تملك تأثيرات مضادة للنيكوتين ومضادة للمسكارين. يجب أن يعطى العامل الأساسي البراليدوكسيم *Pralidoxime* 1 غرام كل 4 ساعات عضلياً، أو تعطى مخففة بالحقن الوريدي البطيء بحسب حالة المريض. وتكون نجاعته أكبر إذا أعطي خلال 12 ساعة من التسمم ثم يخفّض بثبات، ويكون إنزيم الفسفة أكثر تثبيتاً "بالشيخ وتقدم العمر stabilizing by aging".
تحسن القدرة العضلية إذا حدث استنشاق هام خلال 30 دقيقة.

التسمم Poisoning الناجم عن مضادات الكولينستيراز القابلة للعكس يعالج بالأتروپين معالجة جيدة، وبالدعم العام الضروري؛ يستمر لساعات فقط.

يجب أن يقاس، في حال التسمم بعوامل غير عكوسة، محتوى الكريات الحمراء أو البلازما من الكولينستيراز إذا كان ممكناً، للتشخيص ولتحديد متى يمكن للشخص المتسمم أن يعود لمهامه (يجب أن يكون هو أو هي راغبين بالقيام بذلك). ولا يوجب السماح بالعودة حتى يزداد الكولينستيراز بمقدار 70% عن الطبيعي والذي قد يتأخر عدة أسابيع. يكون الشفاء من المتلازمة المتوسطة واعتلال الأعصاب المتأخر بطيئاً ويعتمد على تجديد *regeneration* العضلات والأعصاب.

اضطرابات النقل العصبي العضلي

DISORDERS OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION

الوهن العضلي الويبل *Myasthenia gravis*

إنَّ النقل المشبكي ضعيف في الموصل العصبي العضلي في الوهن العضلي الويبل وتتعلق معظم الحالات بالمناعة الذاتية؛ ترتفع لدى 85% من المرضى الأضداد الذاتية لمستقبل الأسيتيل كولين العضلي. وربما تكون الحالة متغيرة المنشأ *hetero-geneous*، ومهما يكن، لا يملك حوالي 15% أضداداً أو

يملكون أضداداً لبروتين آخر في الموصل العصبي العضلي (كيناز عضلي نوعي) وقلما يظهر ذلك مع استعمال البنسيلامين في معالجة التهاب المفصل الروماتويدي.

أدخل النيوستغمين في 1931 لتأثيراته المنبهة على النشاط المعوي، إذ تبين للدكتورة ماري والكر Dr Mary Walker في 1934 أنه مذغري الشلل في الوهن العضلي على نحو خاطئ إلى مادة في الدم مشابهة للكورار فإن النيوستغمين، إيزرين (Eserine) الذي هو مضاد كولنستيراز معروف بمناهضة الكورار، قد يكون نافعاً. وقد دوت هذه الملاحظة الهامة في رسالة⁹ قصيرة ومباشرة. بعد ذلك قامت باستخدام النيوستغمين وأظهر منفعة كبيرة عبر الفم. يكون المظهر المفاجئ للمعالجة الفعالة للمرض المزمن غير القابل للعلاج حدثاً مثيراً من أجل ضحاياه دائماً. وقد وصفت مريضة أثر اكتشاف فعل النيوستغمين كما يلي:

"بدأ الوهن العضلي لدي في عام 1925 عندما كنت في الثامنة عشرة من عمري، وقد أصبت لعدة أشهر برؤية مزدوجة وضعف. ووصف جراح عيني لي نظارات مع موشور prism، وسرعان ما بدأت الأعراض المنذرة. (أصبحت أطراني ضعيفة وقد أرسلت إلى طبيب الجهاز العصبي وكانت هذه تجربة مروعة، إذ لم يستطع إيجاد علامات جسدية، موضحاً لي أن أننسي أعانسي من هستيريا وسألني ما الذي يدور في بالي. وعندما أجبت بصدق أنه لا يوجد شيء باستثناء القلق حول الأعراض التي معي أجابني (طفلتني العزيزة: أنا لست أحق وطلب مني الخروج). ثم أصبحت بحال أسوأ، وكنت أحياناً غير قادرة على القلب في السرير، حتى الأكل والكلام كان صعباً. وفي النهاية قرأ خطيبي الذي كان طالب طب عن الوهن العضلي الويل وشخصت حالتي بأسلوب صحيح في عام 1927. ولم يك ثمة معالجة معروفة في ذلك الوقت، لذا كان هناك أضياء كثيرة تُحرب. فقد كان عندها حُفَن ذهبية من الدرقية وخلاصة الكظر، والليستين، والغلسين، والإيفدرين وكان للأخير تأثير طفيف. وأتبعها وفي فبراير/شباط عام 1935 فقد جاء اليوم الذي سأذكره دائماً، إذ كنت أعيش وحيدة مع ممرضة. كان يوماً من أفضل أيامي وكنت مضطجعة على الصفا sofa بعد شرب الشاي حيث جاء خطيبي متأخراً وهو يقول أن لديه شيئاً

جديداً من أجلي ليحربه، كان تفكيري الأول الانزعاج من حقنة أخرى وأملاً كاذباً آخر لكن خضعت للحقنة بحياء تام وخلال بضعة دقائق بدأت أشعر بشيء غريب جداً عندما رفعت ذراعي، وبذلت الجهد الذي اعتدت عليه، فانطلقت في الهواء. وفي كل لحظة حاولت فيها كنت أبالغ على نحو مشوه حتى تعلمت أن أبذل جهداً أقل. كان ذلك رائعاً وغريباً وخيفاً جداً في البداية، ثم رقصنا مرتين حول السجادة. كان ذلك أول لقاء بالنيوستغمين ومنذ ذلك الحين لم نفصل¹⁰ أبداً.

الإمراض Pathogenesis. تنتج الملامح السريرية للوهن العضلي الويل عن أضداد ذاتية نوعية لمستقبله الأسيتيل كولين النيكوتينية. تعجل هذه الأضداد تقلب المستقبل فتقصر بذلك عمرها النموذجي في غشاء العضلات الهيكلية من حوالي 7 أيام إلى يوم واحد عند المصاب بالوهن العضلي. تسبب هذه العملية نفاداً ملحوظاً للمستقبلات في العضلات الهيكلية لمصاب بالوهن العضلي (حوالي 90%) معللة بذلك قابليته للتعب. إن الوجود المتكرر لمركب (A1-B8-Dw3 HLA) الخاص بالنمط الفردي haplotype في الوهن العضلي وكذلك فرط التنسج المتزامن أو أورام التوتة يدعم أساس المناعة الذاتية لهذا للمرض.

التشخيص Diagnosis. يفرج إعطاء الإيدروفونيوم بأسلوب مثير وعابر (5 دقائق) الضعف العضلي للمصاب بالوهن العضلي، وتستعمل حقنة محملة بحوالي 10 ميلي غرام من الإيدروفونيوم حيث يعطى 2 ميلي غرام وردياً. وإذا لم يتحسن الوهن خلال 30 ثانية يحقن 8 ميلي غرام المتبقية. كذلك فإن حقنة محملة بالأتروبين يجب أن تكون في المناول لتحصر التأثيرات المستقلة الكولينية الشديدة (لوسكارينية) مثل بطء القلب. يجب أن تقاس أضداد مستقبله الأسيتيل كولين في البلازما حيث يؤكد التشخيص عند وجود عيار مرتفع.

المعالجة Treatment. تكتنف المعالجة كبت المناعة، واستئصال التوتة (عند عدم وجود مضاد استطباب)، وتفرج

¹⁰ Disabilities and how to live with them. Lancet Publications (1952), London

⁹ Walker M B 1934 Lancet 1: 1200

الأعراض بالأدوية.

• **المعالجة الكافية للمناعة immunosuppressive توجه**
للتخلص من الأضداد الذاتية لمستقبلية الأسيتيل كولين.
يسبب البريدنيزولون تحسناً أو هدأة في 80% من الحالات،
ويجب أن تزداد الجرعة ببطء باستخدام نظام يومي متناوب
حتى الوصول إلى الكمية الأدنى الفعالة، وربما يأخذ
تحسين كبت المناعة أسابيع عديدة، وقد يستخدم الآزاثيوبرين
Azathioprine كعامل توفير للستيروئيد. يعد البريدنيزولون
فعالاً في الوهن العضلي العيني بسبب تفاوته في
الاستجابة العسيرة لاستئصال التوتة أو الأدوية المضادة
للكولينسترياز. تستجيب بعض الحالات الوخيمة والحادة
بصعوبة للبريدنيزولون مع الآزاثيوبرين، إن فسادة البلازما
المنقطة أو إعطاء الغلوبولين المناعي وريدياً (لنزع
الأضداد الدورانية المضادة للمستقبلية) يمكن أن تقدم تفريجاً
شديداً قصير الأمد في هذه الحالات.

• **استئصال التوتة Thymectomy** يجب أن تُعرض على أولئك
الذين يعانون من وهن عضلي وبيل معمم وبأعمار تقل عن
40 سنة عندما تسمح الحالة السريرية، وما لم يكن هناك
موانع قوية للجراحة. تستفيد معظم الحالات، وقد لا يستمر
حوالي 25% بالمعالجة الدوائية، ويجب أن يباشر باستئصال
التوتة عند كل المصابين بالوهن العضلي ممن لديهم ورم
توتسي، ولكن السبب الرئيسي هو لمنع الارتشاح الموضعي
لأن هذا الإجراء ذو احتمال قليل لتفريغ الوهن العضلي.

• **يقل استخدام المعالجة بالأدوية الودية symptomatic**
وتكون غايتها زيادة تركيز الأسيتيل كولين في الوصل
العصبي العضلي مع الأدوية المضادة للكونلينسترياز. وعادة
ما يكون البيريدوستغمين الركن الأساسي، الابتداء بحوالي
60 ميلي غرام عن طريق الفم كل 4 ساعات. وهو مفضل
لأن فعله أسهل من النيوستغمين ولكن الأخير أسرع في بدء
التأثير، وهذه الميزة يمكن إعطاؤه في الصباح لجعل المريض
يتحرك.

قد يعطى الدواء حقناً إذا أدى الشلل البصلي إلى صعوبة
في البلع، ويجب أن تضاف الأدوية المضادة للمُسكارين مثل

البروبانثيلين Propanteline (15 - 30 ميلي غرام ثلاث مرات
يومياً) إذا كانت التأثيرات المُسكارينية مزعجة.

يمكن للجرعات المفرطة مع مضاد الكولينسترياز بالتأكد
أن تسيء للضعف العضلي في الوهن العضلي إذا كان تراكم
الأسيتيل كولين في الموصل العصبي العضلي كافياً ليسبب
حصاراً مزيلاً للاستقطاب (نوبة كولينية). لا بد أن نميز هذا
النمط من الضعف العضلي عن سَوَرات exacerbation المرض
نفسه (نوبة الوهن العضلي). يمكن للمعضلة dilemma أن تبرا
بجرعة اختبار من الإيدروفونيوم الذي يفرج نوبة الوهن
العضلي لكنه يسيء إلى التوتة الكولينية. قد تكون الأخيرة
شديدة بما يكفي لتورث فشلاً تنفسياً، ويجب أن تكون هناك
محاولة بوجود تسهيلات الإنعاش الكامل فقط ويجب أن تكون
التهوية الميكانيكية في المتناول.

يجب أن تعالج التوتة الكولينية بسحب كل مداواة بمضادات
الكولينسترياز، والتهوية الميكانيكية إذا تطلب الأمر، والأتروبين
الوريدي من أجل التأثيرات المُسكارينية للجرعة المفرطة. يعد
الإحصار العصبي العضلي تأثيراً نيكوتينياً لن يتغير
بالأتروبين، ويمكن أن تعالج نوبة الوهن العضلي المقاومة
بسحب الأدوية والتهوية الميكانيكية لأيام قليلة وقد تكون
فسادة البلازما plasmapheresis أو إعطاء الغلوبولين المناعي
وريدياً مفيداً بنزع الأضداد المضادة للمستقبلية (انظر أعلاه).

متلازمة إيتون لامبرت Lambert-Eaton syndrome

هي متلازمة منفصلة عن الوهن العضلي الوبيل، إذ إن
الأعراض الشبيهة بالوهن العضلي الوبيل قد تحدث بالمشاركة
مع السرطان التسي تكون في 60% من المرضى من نوع
سرطانة الرئة الصغيرة الخلايا، ويكون العيب في هذه الحالة
قبل المشبك presynaptic مع عوز في إطلاق الأسيتيل كولين
ناتج عن أضداد موجهة ضد قنوات الكالسيوم الفولطية ذات
الأبواب نمط L.

لا يستجيب المصابون بمتلازمة إيتون لامبرت عادة بدرجة
جيدة لمضادات الكولينسترياز. يزيد دواء 3, 4 ثنائي أمين
بيريدين (3,4-DAP) تحرر الناقل العصبي ويزيد كذلك
كمون الفعل (إحصار موصليّة البوتاسيوم)؛ تقود هذه الأفعال

روماتويدي تشكيل أضرارٍ لمستقبل الأسيتيل كولين، ويسبب متلازمةً يتعذر تمييزها عن نتائج الوهن العضلي الوبيل. يحدث الشفاء التلقائي في حوالي ثلثي الحالات عندما يسحب البنسيلامين. قد يُعرض الفنتوين أو يفاقم الوهن العضلي الوبيل أو متلازمة الوهن العضلي في حالات نادرة، ربما بإلحاح إطلاقه للأسيتيل كولين.

قد يسبب الليثيوم اختلالاً في النقل العصبي العضلي قبل المشبك presynaptic باستبدال أيونات الصوديوم في النهايات العصبية.

الأدوية التي تُعكس الأسيتيل كولين

Drugs which oppose acetylcholine

يمكن أن تقسم هذه الأدوية إلى:

الأدوية المضادة للمُسكارين Antimuscarinic drugs

وهي تفعل على نحو أساسي في نهايات العصبية الكولينية خلف العقدة، كما في الأدوية ذات العلاقة بالأتروبين (راجع الشكل 1.21، المرق 2). يمكن أن تقسم المستقبلات المُسكارينية وفقاً لمقرّها الرئيسية في الدماغ والخلايا الجدارية المعدية (M_1)، القلب (M_2)، الخلايا الملساء الغدية (M_3). وكما في معظم المستقبلات فإن الأساس الجزيئي للنميطات قد حدد مع اثنين من النميطات النسيجية الأخرى (M_4 و M_5) التي لم توصف نظائرها الوظيفية بعد.

الأدوية المضادة النيكوتينية Antinicotinic drugs

أدوية الإحصار العقدية (راجع الشكل 1.21، المرق 1) (راجع الفصل 24).

أدوية الإحصار العصبية العضلية (راجع الشكل 1.21، المرق 5) (راجع الفصل 18).

الأدوية المضادة للمُسكارين

ANTIMUSCARINIC DRUGS

يعدُّ الأتروبين الدواء النموذجي الأساسي لهذه المجموعة وسوف يوصف أولاً. ستذكر العوامل الأخرى فقط في حال اختلافها عن الأتروبين، وكلها تفعل كمناهضات غير انتقائية

إلى تأثير استشاري غير نوعي وتعطي منفعة على الجهاز الكولينسي. يجب أن يؤخذ الدواء عن طريق الفم 4 - 5 مرات يومياً. قد تحدث تأثيرات ضائرة ناتجة عن استشارة الجهاز العصبي المركزي (أرق، نوب صرعية). إن 3 - 4 ثنائي أمين بيريدين هو مثال عن دواء يقيم بدون رخصة ويتاح إنتاجه في المملكة المتحدة لاستعمال مرضى معروفين، من قبل الصيدليات الاختصاصية.

اضطرابات النقل العصبي العضلي المُخَرَّضة بالدواء

Drugs-induced disorders of neuromuscular transmission

يملك عدة أدوية، ما عدا عوامل الإحصار العصبية العضلية المستخدمة في التخدير، أفعالاً تضر بالنقل العصبي العضلي، وتسبب في الظروف الملائمة ظهور ما يلي:

- الخمود التنفسي التالي للجراحة عند الأشخاص الذين يكون لديهم النقل العصبي العضلي طبيعياً.
- تفاقم الوهن العضلي الوبيل أو انكشافه.
- متلازمة الوهن العضلي الخروضة بالدواء.

وتتضمن هذه الأدوية ما يلي:

مضادات الميكروبات Antimicrobials. ربما تسبب

الأمينوغليكوزيدات (نيومايسين، ستربتومايسين، جنتاميسين)، وعديدات الببتيد (كوليستيمات الصوديوم، بوليمكسين B) وربما أيضاً الكينولونات مثل (السيبروفلوكساسين) صعوبة تنفس تالية للجراحة إذا تم تسليها instilled داخل الأجواف الصفاقية أو الجنبية. ويبدو أن المضادات الحيوية تتدخل بتحرر الأسيتيل كولين، ولأنها تملك أثراً تنافسياً مشابهاً للكورار على مستقبله الأسيتيل كولين.

الأدوية القلبية الوعائية Cardiovascular drugs

تتداخل الأدوية التي تمتلك خصائص تحذيرية موضعية (كينيدين، بروكاين أميد، لغنوكاين، ليدوكاين)، وبعض مُحصرات بيتا (بروبرانولول، أوكسبرينولول) مع إطلاق الأسيتيل كولين وربما تُفاقم الوهن العضلي الوبيل أو تكشفه.

أدوية أخرى Other drugs. يسبب البنسيلامين penici-

llamine لبعض المرضى، خاصة المصابين بالتهاب مفصل

وتنافسية لنميطات المستقبلات المسكارينية المختلفة (3 - M1). الأتروبيين هو أمين ثالثي بسيط، بينما تعدُّ بعض المركبات الأخرى (راجع الملخص) مركبات نتروجين رباعي. إنَّ التعديل ضروري إذ يقوي فاعلية مضادات المسكارين في الأمعاء يُشارك بتأثيرات حاصرة عقدية وينقص النفاذ للجهاز العصبي المركزي.

الأتروبيين Atropine

يعدُّ الأتروبيين قلوانياً من البلادونا المميّنة (بلادونا الفلاح *Atropa belladonna*)¹¹، عادة ما تكون تأثيرات الأتروبيين مثبطة لكنه يبنه الجهاز العصبي المركزي بالجرعات العالية (راجع التسمم أدناه). ويحصر الأتروبيين أيضاً التأثيرات المسكارينية للأدوية الكولينية المحقونة سواء المحيطية أم في الجهاز العصبي المركزي. تُدرج فيما بعد الأفعال الهامة سريراً للأتروبيين على النهايات النظرية الودية خلف العقد، والتي غالباً ما تعاكس التأثيرات المنشطة على الجهاز اللاودي الناتجة عن الأدوية الكولينية.

الغدد الخارجية الإفراز **Exocrine glands**. تُنقص جميع المفرزات ما عدا اللبن. يشيع جفاف الفم والعين. وينقص إفراز الحمض المعدي وينقص الحجم الإجمالي للإفراز المعدي أيضاً، قد يتبدل البهاء pH قليلاً، ويتشبط التعرق (تعصيب ودي لكنه يطلق الأسيتيل كولين)، وتنقص الإفرازات القصبية وقد تصبح لزجة، وقد يكون هذا من المساوئ حيث يصبح نزح الإفراز بالسعال والفعل الهدبي أقل فعالية.

العضلات الملساء Smooth muscle ترتخي. ثمة تناقص في التوتر والتمتعج في السبيل المعدي المعوي. وينقص التشنج العضلي في السبيل المعوي المُحرّض بالمورفين، لكن لا يتأثر

مثل هذا التشنج في السبيل الصفراوي بوضوح. يُرخي الأتروبيين العضلات القصبية، ويعد هذا تأثيراً مفيداً عند بعض الربويين. يصبح البول بطيئاً وقد يُحرّض الاحتباس البولي ولاسيما عند وجود ضخامة بروتاتة موجودة مسبقاً.

التأثيرات العينية Ocular Effects. يحدث توسع الحدقة مع ارتفاع ضغط باطن العين في العينين مما يؤهب لحدوث زرق glaucoma ضيق الزاوية. وهذا يعود إلى القرحة المتوسعة مما يحصر نرح سوائل باطن العين من زاوية غرفة العين الأمامية. ولذا قد تُحرّض نوبة الزرق. لا يوجد تأثير هام على الضغط في العيون الطبيعية، تصاب العضلات الهدبية بالشلل لذلك تُطابق العين للرؤية البعيدة. قد لا تُسترجع المنعكسات الحدقية لمدة أسبوعين بعد المعالجة بالأتروبيين atropinisation. قد يؤدي استعمال الأتروبيين إلى حدقتين¹² غير متساويتين الحجم وغير مستجيتين.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system. ينقص الأتروبيين من التأثيرات المقوية البهيمية vagal، ولذا يزيد سرعة القلب، ويمسّن التوصيل في حزمة هيس His، تلاحظ هذه التأثيرات بدرجة أقل عند المسنين الذين لديهم تقو مبهمي قليل. قد تزيد المعالجة الكاملة بالأتروبيين معدل ضربات القلب حوالي 30 ضربة/الدقيقة عند الشخص الفتى لكنها تملك تأثيراً صغيراً عند المسن. قد يسبب تنبيه المبهم العابر على الأرجح في الجهاز العصبي المركزي تباطؤ القلب كما لو أعطي الأتروبيين وريدياً مع النيوستغمين وتراكم الأثر الناتج عن الدوائين.

¹² كان طبيب يعمل في حديقة بيته الزجاجي، عندما أُنذر بوجود تغيّم للرؤية في عينه اليسرى وتوسعت الحدقة على نحو عياني grossly. فشل الفحص الفيزيائي في كشف السبب ثم عادت الحدقة تدريجياً وعلى نحو عفوي إلى الطبيعي، مما يوحي بتفسير التعرض لعامل ما خارجي المنشأ. ثم تذكر الطبيب بأن بيته الزجاجي يحتوي نباتات تسمى بوق الملائكة (Angeles trumpet) (نوع brugmansia، من عائلة البلادونا)، ومن الممكن أنه لَمَسَهَا. لوحظ أن بوق الملائكة، محتواه من السكوبولامين (هيوسين) ذو سمية شديدة إذا ابتلع. ومن الواضح أن النبات أقل ملائكة من الاسم الذي يوحي به. Merrick J. Barnett S 2000 British Medical Journal 321: 219

¹¹ يُحيى الاسم الأول بُنَاحَه كسمٍ للقتل الجنونسي، لأنه مُشتق من المصير الأسطوري أتروپوس Atropos، الذي يَقْطَعُ بالمقصّ نسيج الحياة الذي حُبِكَ من قِبَل أخواته كلوثوس ولاشيسيس. (هذه دواء تخليقي شبه بالأتروبيين يدعى اللاتشيسين). يعرَى مُصطلح البلادونا (الإيطالية: المرآة الجميلة) إحدى الجميلات وهي امرأة "عالموضة" كانت تُمارس استعمال خلاصة نبات يُوسّع الحدقتين (تبين على نحو عارض أنه يُحصر المطابقة كجزء من عملية جعل نفسها جذابة).

استعمالات الأتوية المضادة للمُسكارين

• من أجل أفعالها المركزية يستعمل بعضها [إنزوهكسول (تريهكسفنديل) والأورفينادين] ضد الصل و الرعاش في الباركنسونية، ولا سيما في الباركنسونية المعتمدة على الدواء إذ يُحتاج للجرعات العلاجية المعتادة والتي غالباً ما تكون متحملة. كما تستخدم كمضادات للقيء (بصورة رئيسية الهوسين والبروميثازين) ويستخدم فعلهما المهدئ في التمهيد للتخدير.

• من أجل تأثيراتها المحيطية. يستعمل الأتروبين، والهوماتروبين، والميكلوبنتولات في طب العيون لتوسيع الحدقة وشل المطابقة العينية. ويجب أن يحذر المريض من حس للسخة العابر وبأنه لا يمكن القراءة أو السوق (على الأقل بدون نظارات الظلام) لمدة 3 - 4 ساعات على الأقل. إن التروبيكاميد هو الموسع الحدقي الأقصر تأثيراً. وعند الرغبة بتوسيع الحدقة والحفاظ على المطابقة العينية فإن الفينيلفرين Phenylephrine يكون مفيداً.

في التمهيد التخديري فإن الأتروبين والهوسين يحصران المبهم vagus وينقصان الإفرازات المخاطية وللهوسين تأثيرات مهدئة ومفيدة أيضاً. يستخدم الفيلكوبيرونيوم* على نحو متكرر للإفاقة التخديرية، ولإحصار التأثيرات المُسكارينية للنوستغمين المعطى ليعكس الحصار العصبي العضلي غير المزيل للاستقطاب.

في السبيل التنفسي يفيد الأبيراتروبيوم* كموسع قصبي في الداء الرئوي الممد المزمن C.O.P.D والربو الحاد.

• من أجل تأثيراتها على الأمعاء. مضادة للتشنج العضلي وفرط التحرك، مضادة للمغص (ألم ناتج عن تشنج العضلات الملساء) وتنقص تشنج العضلات الملساء المحدث بالمورفين عندما يستخدم المسكن ضد المغص الحاد.

• في السبيل البولي. يستعمل الفلافوكسات، والأوكسي بوتينين، والبريوفيرين، والتوليترودين، والتروسييوم والبروبانثيلين لتفريج التشنج العضلي المرافق لعدوى المثانة والتهابها وعدم استقرار العضلة الناقصة.

• في اضطرابات الجهاز القلبي الوعائي. يعد الأتروبين مناهضاً هاماً للتأثيرات العصبية المركزية المحاكية للودي وللتأثيرات الموسعة الوعائية.

• في التسمم الكولينرجي. يعد الأتروبين مناهضاً هاماً للتأثيرات العصبية المركزية، والنظيرة الودية الموسعة للأوعية، ومع ذلك فهو لا يملك تأثيرات على الموصل العصبي العضلي ولن يمنع شلل العضلات الإرادية. كما يستخدم أيضاً لحصر التأثيرات المُسكارينية عندما يستخدم دواء كوليني مثل النوستغمين من أجل تأثيراته على الموصل العصبي العضلي في الوهن العضلي الوبيل. مساوئ مضادات المُسكارين. تشمل الزرق، والاحتباس البولي عندما يكون هناك تضخم بروتستاتي.

• مركبات الأمونيوم الرباعي Quaternary ammonium: (راجع النص).

كالأرنب hot as a hare، أعمى كالخفاش blind as a bat، جاف كالعظم dry as a bone، أحمر كالشمندر red as a beet، ومجنون كالديك¹³ mad as a hen. وقد حدث التسمم عند الأطفال الذين أكلوا توت النباتات الباذنجانية مثل البلادونا السامة deadly nightshade والسيكران henbane. وعندما يكون التشخيص مشكوكاً به، يقال بأنه يُستحق وضع قطرات من بول المريض في عين واحدة لقطعة، فإذا حدث توسع حدقة عندها يؤكد التشخيص لكن غياب التأثير لا يثبت شيئاً. تتضمن المعالجة إعطاء الفحم النباتي الفعال activated charcoal ليمتَز الدواء، ويعطى الديازيبام diazepam لمعالجة الاستثارة.

أدوية أخرى مضادة للمُسكارين

Other antimuscarinic drugs

ربما يفترض في الوصف التالي للأدوية، بأن التأثيرات الدوائية الحيطية الرئيسية المشابهة للأتروبين مختلفة بالوصف عن الأتروبين. يعدُّ الأتروبين أيضاً من الراسيمات racemate (هيسيامين-dl: dl-hyoscyamine)، وتعزى معظم تأثيراته المُسكارينية للمصاوغ الميسر فقط l-isomer. وهو أيضاً أكثر ثباتاً كيميائياً كراسيمات racemate وهو التركيب المفضل.

الهيسوسين (سكوبولامين) Hyoscyne (scopolamine) له علاقة بنوية مع الأتروبين ويختلف بالأساس بأنه يمتدُّ الجهاز العصبي المركزي مع أنه قد يسبب إثارة في بعض الأحيان. غالباً ما يصاب المرضى المسنون بالتخليط عند استخدام الهيسوسين، ولذا فإنه يستبعد عند تمهيدهم للتخدير، كما يوسع الحدقة بدرجة أقل من الأتروبين.

بوتيل بروميد الهيسوسين (N) - بوتيل الهيسوسين برومايد - بوسكوبان N-butylhyoscyne Buscopan (bromide) يُحصر أيضاً العقد المُستقلة إذا حُقن، وهو مرخٍ فعال للعضلات الملساء بما فيها القلب في تعذر الارتخاء achalasia، ومنطقة الغار البوابي والقولون، ويستعمل لهذه الخصائص من قبل اختصاصي الأشعة والتنظير الداخلي وقد يفيد في بعض الأحيان للمنعص.

لا يملك الأتروبين تأثيراً ملحوظاً على الأوعية الدموية الحيطية بالجرعات العلاجية لكن يحدث توسعاً وعائياً ملحوظاً عند التسمم.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system.

الأتروبين فعال بمواجهة الرُعاش والصَّمَل الباركنسوني وهو يمنع داء الحركة أو يخففه.

مُناهضة الأدوية الكولينية -Antagonism to cholinergic drugs.

يعاكس الأتروبين تأثيرات كل الأدوية الكولينية على الجهاز العصبي المركزي، في نهايات الأعصاب الكولينية خلف العقد وعلى الأوعية الدموية الحيطية. لا يعارض التأثيرات الكولينية في المرصل العصبي العضلي، أو في العقد المستقلة بوضوح، وهذا يعني أن الأتروبين يعاكس تأثيرات الأسيتيل كولين المُسكارينية ولكنه لا يعاكس التأثيرات الشبيهة بالنيكوتين.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics.

يسهولة من السبيل المعدي المعوي وربما يحقن بالطرق الاعتيادية. تنتج الحالات العرضية للتسمم بالأتروبين التي تتلو استخدام القطرات العينية عن عبور المحلول للقينيات الدمعية إلى داخل الأنف ثم ابتلاعه. يتخرب الأتروبين جزئياً في الكبد كما يفرغ جزئياً بدون تغير عبر الكلية (عمره النصفى ساعتان).

الجرعة Dose. 0.6 - 1.2 ميلي غرام عن طريق الفم ليلاً

أو 0.6 ميلي غرام وريدياً وتعاد عند الضرورة لتصل لجرعة أعظمية 3 ميلي غرام/يوم، ويمكن استعمال أدوية مضادة للمُسكارين أخرى للاستخدام المزمن بدلاً عنه.

التسمم Poisoning.

بالأتروبين (والأدوية المضادة للمُسكارين الأخرى) يتجلى بالتأثيرات الحيطية الواضحة جداً: هي جفاف الفم (مع عسرة بلع)، توسع الحدقة، تغييم الرؤية، البقع الحاد، الجلد الجاف، فرط الحرارة (فعل الجهاز العصبي المركزي مع غياب التعرق) التللمل، القلق، الإثارة، الهلارس، الهذيان، الهوس. تُتبع الاستثارة الدماغية باكتئاب وغيوبة، أو، كما وصفت بالجناس اللفظي الأمريكي المميز، "حار

دواء بدلي.

بنز هكسول Benzhexol (تريهكسفينيدين Trihexphe-
nidyl) والأورفينادين Orphenadine: راجع الباركنسونية.

بروميثازين Promethazine: راجع الفصل 27.

البروفيرين propiverine وتولترودين tolterodine
والتروسبيوم trospium تنقص التقلصات غير المستقرة في
النافسة البولية وتستخدم لإنقاص التكرار والإلحاح والسلس
البولي.

تستعمل مضادات المسكارين الفموية أحياناً في معالجة
فرط التعرق hyperhidrosis.

الخلاصة

- يعد الأسيتيل كولين الناقل العصبي الأهم في كل من الدماغ والجهاز العصبي المركزي peripheral nervous system.
- يفعل الأسيتيل كولين على العصبونات في الجهاز العصبي المركزي والعقدة المستقلة والموصل العصبي العضلي وعلى العديد من الأنماط الخلوية المستقلة، خاصة الغدية والعضلية الملساء.
- تنتهي استجابة المستقلة effector بسرعة من خلال التخريب بالأسيتيل كولينستراز.
- يمتلك الأسيتيل كولين خارج الجهاز العصبي المركزي صنفين رئيسيين من المستقبلات: إذ تنتبه العقدة المستقلة والعضلات الهيكلية بالنيكوتين وتستجيب الفصالة rest على التنبيه بالمسكارين.
- تمتلك الأدوية التي تحاكي أو تضاهي الأسيتيل كولين استعمالات كثيرة. على سبيل المثال: يخفض النيوكاربين الناهض المسكاريني ضغط باطن العين ويعاكس بمناهضته للأتروبين بطة القلب المبهمة.
- إن الإستعمال الرئيسي لأدوية الموصل العصبي العضلي هو لإرخاء العضلات في التخدير، أو لتثبيط الكولينستراز في الأدوية التي ينقص فيها تفعيل المستقبل النيكوتينية كما في الوهن العضلي الوبيل.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Cohen H L et al 1944 Acetylcholine treatment of schizophrenia. Archives of Neurology and Psychiatry 51: 171

Hawkins J R et al 1956 Intravenous acetylcholine therapy in neurosis. A controlled trial (p. 43);

الهوماتروپين Homatropine يستعمل لتأثيراته العينية (محلول 1% و2% كقطرات عينية) وفعله أقصر من الأتروپين لذا فإنه أقل ترجيحاً بالتسبب بارتفاعات خطيرة في ضغط باطن العين. يزول التأثير خلال يوم أو يومين. ولا يمكن الحصول دائماً على شلل تام للعضلة الهدبية ما لم يحدث تستيل instillations متكرر كل 15 دقيقة، لحوالي ساعة - ساعتين، ولا يعول عليه عند الأطفال، حيث يفضل لهم السيكلوبنتولات أو الأتروپين. يمكن أن يُبطل التوسيع الحدقي بقطرات النيوستغمين العينية.

التروبيكاميد Tropicamide (ميدرياسيل) والسيكلوبنتولات Cyclopentolate (ميدريلات) (كمحاليل 0.5% أو 1%) تُفيد من أجل التوسع الحدقي وشلل العضلة الهدبية، وهما أسرع وفعلهما أقصر من الهوماتروپين، ويسبب كلاهما توسع حدقة خلال 10 - 20 دقيقة وشلل عضلة هدية بعد ذلك بوقت قصير، وتكون مدة التأثير حوالي 4 - 12 ساعة.

الإبراتروپيوم Ipratropium (أتروونت Atrovent) يستعمل استنشاقاً كموسع قضيبي، ويمكن أن يفيد عندما يكون السعال عرضاً واضحاً عند المريض الربوي.

فلافوكسات Flavoxate (يوريسباس Urispas) للتكرار البولي، والزحير، والسلس الإلحاحي urgency incontinence لأنه يزيد من سعة المثانة وينقص من التقلصات لعدم استقرار النافسة detrusor البولية (راجع الفصل 26).

الأوكسي بوتينين Oxybutynin يستعمل أيضاً لعدم استقرار النافسة البولية لكن قد تحدث تأثيراته الجانبية المضادة للمسكارين من قيمته.

غليكوبيرونيوم Glycopyrronium يستعمل في التمهيد للتخدير لينقص الإفراز اللعابي ويسبب الإعطاء الوريدي تسرع قلب أقل مما يسببه الأتروپين.

بروبانثيلين Propantheline (بروبانثين Pro-panthine) يمتلك أيضاً خصائص حاصرة للعقد، ويمكن أن يستعمل في إرخاء العضلات الملساء كما في متلازمة القولون المتهيج وفي الإجراءات التشخيصية.

ديسكلومين Dicyclomine (ميربنتيل Merbentyl) هو

- of Pediatrics 14: 755
- Report 1998 Organophosphate sheep dip. Clinical aspects of long-term low-dose exposure. Royal College of Physicians (London) and Royal College of Psychiatrists
- Steenland K 1996 Chronic neurological effects of organophosphate pesticides. *British Medical Journal* 312: 1312–1313
- Vincent A et al 2001 Myasthenia gravis. *Lancet* 357: 2122–2128
- Carbon dioxide inhalation therapy in neurosis. A controlled clinical trial (p. 52); The placebo response (p. 60). *Journal of Mental Science* 102: 43
- HMSO 1987 Medical manual of defence against chemical agents. (No. 0117725692) JSP: 312
- Lambert D 1981 (personal paper) Myasthenia gravis. *Lancet* 1:937
- Morita H et al 1996 Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. *Lancet* 346: 290–293
- Morton H G et al 1939 Atropine intoxication. *Journal*

الآليات الأدرينية والأدوية Adrenergic mechanisms and drugs

المُلخص

ينبغي للأشخاص الذين يستعملون الأدوية التي تفعّل على الآليات الأدرينية القلبية الوعائية أن يفهموا فعل هذه الأدوية لأجل استعمالها بما تعطي أفضل الميزات مع المأمونية safety.

- الآليات الأدرينية
- تصنيف مُحاكيات الودي: بحسب طَرز الفعل وانتقائية المُستقبلات الأدرينية
- مُحاكيات الودي الفردية
- مزيلات الاحتقان المخاطية
- الصدمة
- نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن

النورأدرينالين (النوريبينفرين) المُحاكي بفعله للجهاز العصبي الودي أكثر قرابةً من الأدرينالين.

يتشكل الأدرينالين والنورأدرينالين والدوبامين في الجسم واستعملت في المداواة. إن المسار التخليقي الطبيعي هو كما يلي:

التيروزين ← دوبا ← دوبامين ← نورأدرينالين ← أدرينالين.

تصنيف مُحاكيات الودي

Classification of sympathomimetic

بحسب طَرز الفعل BY MODE OF ACTION

يُخلَق النورأدرينالين ويُخزَن في النهايات العصبية الأدرينية ويمكن أن يطلق من هذه المخازن بالتنبيه العصبي أو بالأدوية (إيفيدرين، أمفيتامين). يمكن أن يُستعاض عن مخازن النورأدرينالين بالتسريب الوريدي للنورأدرينالين، ويمكن أن تُغنى هذه المخازن بالريزيربين reserpine أو بقطع العَصَبون الودي.

يمكن تصنيف مُحاكيات الودي حسب فعلها كما يلي:

1. مباشرةً directly: ناهضات agonists المُستقبلة الأدرينية مثل الأدرينالين، والنورأدرينالين، والإيزوبرينالين (إيزوبروتينول)، والميثوكسامين، والزايلوميتازولين، والأوكسي ميتازولين، والميتاراميتول (بالكامل) والدوبامين

الآليات الأدرينية Adrenergic mechanisms

اكتشف تأثير الأدرينالين (إيبينفرين epinephrine) المُحدث لفرط ضغط الدم من قبل الدكتور أوليفر Oliver عام 1895، وهو طبيب مُمارس تصرف بسلسلة من التجارب على ابنه الفتى إذ حقنه بخلصة الكُظُر البقري. أُثبت التأثير عند الحيوانات وأدى أخيراً إلى عزل الأدرينالين adrenaline وتركيبه الكيميائي في باكورة القرن العشرين. فُحصت العديد من المركبات ذات العلاقة، وفي عام 1910 اخترع بارجر وديل Bärger and Dale كلمة المُحاكي للودي¹ وأشارا إلى أن

¹ إن المركبات التي تنبه التأثيرات العصبية الودية لا تختلف في شدتها فقط، ولكن تختلف في دقتها كذلك، يبدو أن هذا المصطلح بحاجة إلى أن يشير إلى أنماط الفعل الشائعة إلى هذه الأسس base. نقترح أن ندعوها "محاكية للودي Sympathomimetic". يشير هذا المصطلح إلى العمل مع التعصيب في الجهاز الودي، دون اكتشاف التصور النظري المسبق للعلاقة أو

والفينيل إيفرين (بدرجة رئيسية).

2. غير مباشرة Indirectly: تسبب إطلاق النورأدرينالين من المخازن في النهايات العصبية مثل أمفيتامين، تيرامين، وإيفيدرين (بدرجة واسعة).

3. كلا الآليتين by both mechanisms (1 و 2)، مع الرجحان لواحد أو آخر): عوامل تخليقية أخرى.

تسرع المقاومة Tachyphylaxis (تناقص الاستجابة بسرعة بإعادة الإعطاء) هو مَلَمَحٌ خاصٌ بالمجموعة 2 من الأدوية، وهي تعكس نفاذ قابلية إطلاق النورأدرينالين من مخزونه من النهايات العصبية الأدرينية التي تجعل هذه العوامل أقل ملاءمة من أدوية المجموعة 1، ومثال ذلك العوامل الرافعة للضغط. يسبب التحمل المديد للتأثيرات المحاكية للودي المباشرة مشكلة سريرية أقل ويعكس تبديلاً في كثافة المستقبل الأدريني أو الاقتران مع أجهزة المرسال الثاني.

تأثر محاكيات الودي Interactions of sympatho-mimetics مع الأدوية الفعالة في الأوعية أمر مُعقد. إذ تُحصر بعض الأدوية آلية استرداد الأدرينالين في النهايات العصبية الأدرينية وتزيد التأثيرات الرافعة للضغط مثل الكوكايين cocaine، أو مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات أو مثبطات استرداد النورأدرينالين الانتقائية العالية مثل الروبو كسيتين robo-xetine. وتستنفد أدوية أخرى أو تخرب المخازن داخل الخلايا للنهايات العصبية الأدرينية (ريزيربين reserpine والغوانيثيدين guanethidine) ولذا تُحصر الفعل اللامباشر لمحاكيات الودي.

إن محاكيات الودي عموماً أدوية ذات فعالية بصرية أيضاً، وثمة مصاوغ فراغي stereoisomer واحد يمنح معظم النجاعة السريرية للراسيمات Racemat، إذ يعدُّ الأدرينالين الميسر على سبيل المثال أقل نشاطاً بحوالي خمسين مرة من النورأدرينالين الميمن، ويستعمل النورأدرينالين والفينيليفرين كمصاوغات ميسرة Leavo - isomers.

التاريخ History. كان يُعرف حتى عام 1948 بأن تأثيرات الأدرينالين المحيطية الحركية (تضييق الأوعية) يمكن

الوقاية منها وبأن التشبيط المحيطي (توسع الأوعية) والأفعال المنبهة للقلب لا يمكن الوقاية منها بالمناهضات antagonists (قلونيات الأرغوت، فينوكسي بنزامين phenoxybenz-amine). وضع Ahlquist فرضية وجود نوعين مختلفين من المستقبلات الأدرينية (α و β). وبعد عشر سنوات أخرى عُرفت فقط تأثيرات مناهضات المستقبل ألفا α -receptor (إحصار المستقبلات ألفا الأدرينية)، وأما في عام 1958 فقد جرى تخليق المادة الأولى الانتقائية والتنافسية للوقاية من تأثيرات المستقبل بيتا β -receptor، وكان من غير الملائم استعمالها سريرياً لأنها تمتلك سلوك ناهض جزئي partial agonist، وأما في عام 1962 فقد أصبح البرونيتالون prone-thalol (مضاهي للإيزوبرينالين) أول مُحصر لمستقبل بيتا الأدرينية يستعمل سريرياً. وللأسف فإنه يمتلك نسباً علاجياً therapeutic index منخفضاً ومُسرطناً عند الفتران، واستعيض عنه بالبروبرانولول (Inderal).

لقد تبين أن مَقَر الفعل له دور هام في الانتقائية، فمثلاً قد تكون الأدوية التي تفعل بأسلوب مباشر على مستقبلات العضو الانتهائي end organ عالية الانتقائية، وأما الأدوية التي تفعل بأسلوب غير مباشر بتفريغ discharge النورأدرينالين على نحو غير مميز من النهايات العصبية مثل الأمفيتامين amfetamine فسوف تمتلك مجالاً أوسع من التأثيرات.

يظهر التصنيف الفرعي للمستقبلات الأدرينية في الجدول (1.22).

نتائج تفعيل المستقبل الأدرينية

Consequences of adrenoceptor activation

إن جميع المستقبلات الأدرينية أعضاء في عائلة مستقبل البروتينات المقترنة بالبروتين G، فمثلاً تقترن المستقبل مع مُستفعلها effector البروتيني من خلال تبيغ transduction بروتيني خاص يسمى البروتينات G (عائلة بروتينية كبيرة). يختلف البروتين المُستفعل بين نُميطات subtypes المستقبل. أما في حالة مستقبلات بيتا الأدرينية، فيكون المُستفعل مُحلقة الأدينيليل والمرسال الثاني جزئي أحادي فسفات الأدينوزين

الجدول 1.22: المظاهر السريرية المتعلقة بوظائف المستقبلات الأدرينية وأفعال الناهضات	
تأثيرات ¹ المستقبلات الأدرينية-ألفا- α_1 -adrenoceptor effects	تأثيرات المستقبلات الأدرينية - بيتا β -adrenoceptor effects
العين: ² توسع حدقة	القلب (β_1 - β_2) ³ ازدياد سرعة القلب (العقدة الجيبية الأذينية) ازدياد التلقائية (العقدة الأذينية البطينية والعضلة) ازدياد سرعة التوصيل في عضل القلب ازدياد استهلاك الأكسجين، نقص فترة الحران في كل الأنسجة الشريينات: تضييق (قليلاً فقط في الشريينات التاجية والدماغية)
الرحم: تقلص (حامل) الجلد: ترقق، مُفَقَّة الشعر pilomotor دفق ذكري الصفائح الدموية: تكس تأثير استقلابي: فرط بوتاسيوم الدم	الرحم: (β_2) ارتخاء (حامل) العضلات الهيكلية: (β_2) رُعاش تأثيرات استقلابية: نقص بوتاسيوم الدم (β_2) تحلل الغليكوجين الكبد (β_2) تحلل الشحم (β_1, β_2)
مَصْرَة المثانة: تقلص	نَافِصَة sphincter المثانة: ارتخاء
ترتخي العضلات الملساء المعوية بتواسط المستقبلات الأدرينية α و β تأثيرات ¹ المستقبلات الأدرينية ألفا- α_2 : إن مستقبلات الأدرينية ألفا- α_2 في النهاية العصبية السابقة للمشبكي presynaptic autoreceptors تتواسط الارتجاع السلبي الذي يبطئ إطلاق النورأدرينالين.	

¹ من أجل دور النيمات (ألفا- α_1 وألفا- α_2) راجع البرازوسين.

² يكتنف ضغط باطن العين كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية وكذلك مستقبلات الكولين cholinceptors.

³ تتواسط مستقبلات بيتا- β_1 القلبية تأثيرات مُنْهَية عصبية ودية. تتواسط مستقبلات بيتا- β_2 القلبية تأثيرات الأدرينالين في الدوران، عندما يفرز بمعدل كافٍ بعد احتشاء العضل القلبي أو الفشل القلبي. يقترن المستقبلان مع مسلك الإشارة داخل الخلوية نفسها (إنتاج AMP الحلقي) ويتواسطان التأثيرات البيولوجية نفسها.

إن استعمال مصطلح قلبي الانتقاء cardioselective الذي يعني انتقائية لبيتا- β_1 فقط، ولاسيما في حالة الأدوية المحصورة لمستقبلات بيتا القلبية، لم يعد ملائماً. على الرغم من أن معظم أنواع مستقبلات بيتا- β_1 هي فقط مستقبلات بيتا- β_1 القلبية، ولكن ليست هذه الحالة عند الإنسان. إن ما هو غير مُثْمَن هو أن النورأدرينالين الناقل العصبي الودي الداخلي المنشأ يمتلك انتقائية بحوالي عشرين ضعفاً تجاه مستقبلات بيتا- β_1 - على نحو شبيه بالأتينولول الناهض - مع عواقب أنه في معظم الظروف ومعظم الأنسجة، لمة تأثير قليل على تنبيه مستقبلات بيتا- β_2 تحت تأثير مُحَصْر بيتا اللاتنتاني. لماذا تكون حساسية المصابين بالربو نحو مُحَصْر بيتا تناقصية: إن جميع مستقبلات بيتا القصبية هي بيتا- β_2 ، والقصبات نفسها غير معصبة بالألياف الأدرينية؛ مستويات الأدرينالين في الدوران تكون منخفضة عند مرضى الربو.

انتقائية المستقبلات الأدرينية

SELECTIVITY FOR ADRENOCEPTORS

يستند التصنيف التابع لمحاكيات الودي ومناهضاتها على انتقائيتها للمستقبلات وعلى استعمالها. ولكن هذه الانتقائية نسبية وليست مطلقة absolute، تفعل بعض الناهضات في المستقبلات ألفا وبيتا، وبعض الناهضات جزئية partial agonist، وإذا أعطيت بدرجة كافية سوف يمتد مجالها. يمكن أن يسبب تطبيق هذه الناهضات الانتقائية (مُحصرات المستقبلات) مثل مُحصر المستقبلات الأدرينية الانتقائي سَوْرَة حادة وخيمة من الربو (تأثير β_2) حتى بالجرعة المنخفضة. ولا بد من تذكر ذلك لأن المرضى ماتوا بين أيدي أطبائهم الذين نسوا ذلك أو تجاهلوه³.

ناهضات المستقبلات الأدرينية Adrenoceptor agonists

(جدول 1.22)

تأثيرات ألفا وبيتا غير الانتقائية α, β effects, non-selective: يستعمل الأدرينالين كمضيق للأوعية (a) في المهددات الموضعية، وكوسع للحدقة وفي المعالجة الإسعافية للصدمة التأقية إذ تمتلك في هذه الحالة تأثيرات مختلطة (موسعة للقصبات، مؤثرة إيجابياً في التقلص العضلي، ومضيقة للأوعية بالجرعة العالية).

تأثيرات ألفا-1 (α_1 effects): يطلق النورأدرينالين (له تأثير β بيتا قليل على القلب) بأسلوب فيزيولوجي انتقائي عند الحاجة له؛ يفضل كعوامل علاجية من أجل حالات نقص ضغط الدم (ما عدا الصدمة الإنتانية) الدوبامين والدوبوتامين (من أجل تأثيراتها المؤثرة في التقلص القلبي). كذلك تمتلك المركبات الإيميدازولية imidazolines تأثيرات مسيطرة لألفا-1 (α_1) (زايلومتازولين Xylometazoline، أوكسي ميتازولين،

الحلقي cAMP. وأما في حالة مستقبلات ألفا الأدرينية، فيكون البروتين المُستفعل الشائع الفُسفوليپاز C والمرسال الثاني هنا ثلاثي فُسفات الإينوزيتول IP3. وهو شلال من الأحداث يتبدئ بجزيئات المرسال الثاني الذي ينتج عنه تنويع من التأثيرات النسيجية كما يظهر (الجدول 1.22). يجب أن يكون واضحاً أن النوعية specificity تُقدم من مُعيط المستقبلات وليس من المراسيل messengers.

تعقيد الآليات الأدرينية المفعول المعقدة

Complexity of adrenergic mechanisms

قد تحاكي أو تُحلل الأدوية بالآليات الأدرينية من خلال:

- أسلوب مباشر، بالارتباط مع المستقبلات الأدرينية (أدرينالين) أو بمناهضاتها (بروبرانولول).

- أسلوب غير مباشر، بتفريغ النورأدرينالين المخزن في النهايات العصبية² (أمفيتامين)

- منع استرداد النورأدرينالين المُطلق من قبل النهاية العصبية الأدرينية (والدوبامين) (كوكايين، مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد النورأدرينالين الانتقائية مثل Roboxetine)

- الوقاية من تخريب النورأدرينالين (والدوبامين) في النهاية العصبية (مثبط أكسيداز أحادي الأمين MAOI)

- نفاذ مخازن النورأدرينالين في النهاية العصبية (الريزيربين)

- الوقاية من إطلاق النورأدرينالين من النهايات العصبية استجابة للندفح العصبي (غوانيثيدين guanethidine)

- تفعيل المستقبلات الأدرينية في النهايات العصبية الأدرينية النسي تثبط إطلاق النورأدرينالين (المستقبلات الذاتية-ألفا-2 Autoreceptors- α_2) (كلونيدين clonidine)

- إحصار العقد الودية المُستقلة (تريمثافان trimethaphan).

تعمل جميع هذه الآليات في كل من الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. تهم هذه المناقشة على نحو رئيسي بالعوامل التي تؤثر على الآليات الأدرينية المحيطية.

² قد يحدث فرط ضغط الدم المميت عندما يؤخذ هذا الصنف من الدواء من قبل المريض المُعالج بمثبط أكسيداز أحادي الأمين.

³ لما كانت الانتقائية النسبية للدواء تفقد بالجرعات العالية للدواء ببساطة، فإن الكلام الدقيق هو عن المنافع الانتقائية للناهض والمناهض التي تعتمد على الجرعة. وعلى سبيل المثال فإنّ الناهض ذو الانتقائية المضاعفة عشرة مرات للمستقبلات بيتا-1، هو خاصة لذلك الناهض مستقلة عن الجرعة، ويعني ذلك ببساطة لزوم ناهض ذو قوة أقل بـ 10 مرات لتفعيل هذه المستقبلات بالمقارنة مع المُعيط الفرغي β_2 .

مترامينول، فينيليفرين، فينيل بروبانولامين، إيفيدرين، الإيفيدرين الكاذب، ويستعمل بعضها كمضيق وعائي موضعي (مزيلات الاحتقان الأنفي).

تأثيرات ألفا-2 (α_2) في الجهاز العصبي المركزي:
الكلونيدين.

تأثيرات بيتا، غير الانتقائية β effects, nonselective
(مثل β_1 و β_2): يستعمل *isoprenaline* (إيزوبرينالين) و *isoproterenol* (إيزوبروتيرينول). كموسع قصبي (β_2)، ولتأثيره الإيجابي في التقلص العضلي القلبي ويعزز التوصيل في الإحصار القلبي (β_1 ، β_2)، وقد حلّ محله عوامل أكثر ملاءمة وانتقائية في شائكة التأثير. وقد تركت أيضاً العوامل الأخرى غير إنتقائية التأثير على بيتا أي الإيفيدرين والأوريسينالين *orcioprenaline* من أجل الربو.

تأثيرات بيتا - 1 (β_1)، مع بعض التأثيرات على ألفا (α):
الدوبامين، المستعمل في الصدمة القلبية المنشأ.

تأثيرات بيتا - 1 (β_1): الدوبوتامين، المستعمل للتأثير على
التقلص العضلي القلبي.

تأثيرات بيتا - 2 (β_2)، المستعملة في الربو، أو لإرخاء
الرحم، تتضمن: السالبوتامول *salbutamol*، والتيربوتالين *Terbutaline*، والفينوتيرول *fenoterole*، والبيربوتيرول، والريبروتيرول، والريميتيرول، *rimiterol*، والإيزوكسوبرين *isoxsuprine*، والأوسي برينالين *orcioprenaline*، والريتودرين *ritodrine*.

مناهضات المستقبل الأدرينية (المُحَصِّرات)

انظر الفصل 23.

تأثيرات مُحَاكِيات الودي Effects of sympathomimetic

يعتمد التأثير الإجمالي للمُحاكي الودي على مَقَرّ الفعل (ناهض للمستقبل أو فعل غير مباشر)، وعلى نوعية المستقبل وعلى الجرعة، إذ عادةً ما يوسع الأدرينالين الأوعية الدموية للعضلات (β_2) الموجودة بكثرة في الشريينات، ولكن توجد في الأوردة) ولكن الجرعات الكبيرة جداً قد تُقبَضُ هذه الأوعية (ألفا α). غالباً ما تكون النتيجة النهائية معقدة ولا

يمكن التنبؤ بها جزئياً بسبب تغير استجابات منعكس الاستتباب *homeostatic* وينجم الجزء الآخر عن تبدل ضغط الدم الذي ينتج عن عدة عوامل مثل توسع الأوعية (β) في بعض الباحات، وتضييق الأوعية (α) في بعضها الآخر، وبسبب تنبه القلب (β).

يجب أن يستعمل من أجل إحصار جميع تأثيرات الأدرينالين والنورأدرينالين مناهضات مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β). وقد يكون ذلك قضية هامة في الممارسة، كما هو الحال في ورم القواتم *phaeochromocytoma* (راجع الفصل 23).

ملاحظة فيزيولوجية Physiological note. يُنهي فعل النورأدرينالين المطلق من النهايات العصبية كما يلي:

- الاسترداد من النهايات العصبية حيث يُخزن ويخضع للتدرك بأكسيد أحادي الأمين MAO.
- الانتشار بعيداً عن باحة النهاية العصبية والمستقبل (الفلح الوصلي (Junctional cleft)).
- الاستقلاب (خارج الأعصاب بأوكسيد أحادي الأمين MAO وناقلة الكاتيكول -O- ميثيل COMT).

إنّ هذه العمليات أبطأ من التخريب السريع جداً للأستيتل كولين في الموصل العصبي العضلي بالكولينستراز خارج الخلوي المتوضع بجانب المستقبلات. يعكس هذا الفرق التباين في متطلبات الإشارة أي الاستجابات الآنية (ميلي ثانية) لحركة العضلات الإرادية مقابل التقلص الواسع اللطيف في شريينات العضلات للتحكم في المقاومة الوعائية.

المركبات غير الكاتيكولامينية -Synthetic noncatecho-
lamines التخليقية المستعملة سريرياً تمتلك أعماراً نصفية ساعية فمثلاً السالبوتامول 4 ساعات، لأنها أكثر مقاومة للتدرك الإنزيمي والاقتران. وقد تعطى فموياً حيث تتطلب جرعات أعلى. تنفذ إلى الجهاز العصبي المركزي وقد تمتلك تأثيرات بارزة مثل الأمفيتامين، الذي تظهر كميات كبيرة منه في البول.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

الكاتيكولامينات Catecholamines (أدرينالين،

نورأدرينالين، دوبامين، دوبوتامين، إيزوبرينالين) عمرها النصفى البلازمي تقريباً 2 دقيقة) تستقلب بواسطة إنزيمين مما أكسيداز أحادي الأمين (MAO) وناقلة الكاتيكول -O-ميثيل (COMT). توجد هذه الإنزيمات بكميات كبيرة في الكبد والكلية وتحسب لاستقلاب معظم الكاتيكولامينات المحقونة. يوجد MAO أيضاً في المخاطية المعوية (وفي النهايات العصبية المحيطية والمركزية). تعد الكاتيكولامينات بسبب هذه الإنزيمات غير فعالة عندما تبتلع، ولكن تعد العوامل غير الكاتيكولامينية مثل السالبوتامول والأمفيتامين فعالة فموية.

التأثيرات الضائرة Adverse effects

يمكن أن تستنتج التأثيرات الضائرة من أفعالها (الجدول 1.22، الشكل 1.22). إذ ينتج النخر النسيجي عن تضيق الأوعية الشديد (α) حول مقرات الحقن الذي يحدث نتيجة تسرب leakage من التستيل الوريدي. تتضمن هذه التأثيرات على المستقبلات القلبية (β_1) التسرع القلبي والخفقان واضطراب النظم القلبي بما فيها تسرع القلب البطيئي والرجفان البطيئي، وكذلك الرعاش العضلي (β_2). يجب أن تستعمل الأدوية المحاكية للودي بحذر كبير عند مرضى القلب. يتباين تأثير الأدوية المحاكية للودي على الرحم الحامل ويصعب التنبؤ به، ولكن قد تحدث ضائقة جنينية خطيرة Fetal distress، نتيجة نقص الجريان الدموي المشيمي بسبب تقبض عضلة الرحم (α) والتقلص الشرياني (α). تستعمل ناهضات β_2 لترخي الرحم في المخاض المبسر، ولكن الأفعال القلبية الوعائية غير المرغوبة قد تكون مزعجة، ويرجح أن تسبب الأدوية المحاكية للودي اضطرابات في نظم القلب (تأثير β_1) عند المرضى الذين يستقبلون التخدير بالهالوتان (استعماله قليل الآن).

محاكيات الودي وبوتاسيوم البلازما Sympatho-mimetics and plasma potassium مهمة دور للآليات الأدرينية في الضبط الفيزيولوجي لتركيز بوتاسيوم البلازما. تتفعل المضخة الكيميائية الحيوية التي تزيح البوتاسيوم إلى داخل الخلية بناهضات المستقبل β_2 الأدرينية (أدرينالين، سالبوتامول، إيزوبرينالين) وقد تسبب نقص بوتاسيوم الدم.

تختصر مناهضات المستقبل β_2 - الأدرينية هذا التأثير. قد يكون التأثير النقص لبوتاسيوم الدم الحاصل بإعطاء محاكيات الودي هاماً سريرياً، خاصة عند المصابين سابقاً بنقص بوتاسيوم الدم، كالتي تنجم عن نشاط أدريني شديد مثل الذي يحدث في احتشاء عضل القلب⁴، وفي الرعب fright (يرافق إدخال المريض إلى المستشفى مع نقص عابر في بوتاسيوم الدم) أو معالجة مُدرة للبول سابقة، وتناول الديجوكسين. قد يورث تسرب الأدرينالين أو المخدر الموضعي الذي يحتوي الأدرينالين اضطراباً في النظم القلبي عند مثل هؤلاء الأشخاص. وقد يحدث نقص بوتاسيوم الدم أثناء معالجة الربو الرئوي، ولا سيما عندما تشترك ناهضة المستقبل β_2 مع الثيوفيلين.

تُعزز مُحصرات المستقبل β - الأدرينية كما هو متوقع فرط بوتاسيوم الدم في التمرين العضلي؛ قد تنجم أحد منافعها في الوقاية من اضطرابات النظم القلبية بعد احتشاء عضل القلب عن إحصار المستقبل β_2 المُحرّضة لنقص بوتاسيوم الدم.

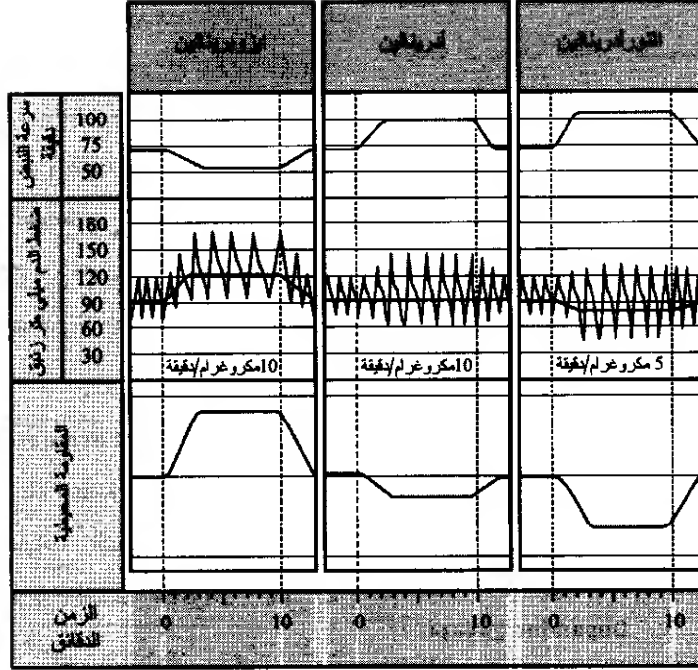
الجرعة المفرطة من محاكيات الودي Overdose of sympathomimetics. تعالج الجرعة المفرطة وفقاً لاعتبارات مرشدة rational من طرز الفعل ومقره (انظر الأدرينالين لاحقاً).

محاكيات الودي الفردية

Individual sympathomimetics

الأفعال ملخصة في (الجدول 1.22). سوف توصف المواد الرئيسية الداخلية المنشأ، الكلاسيكية، أولاً على الرغم من دورها المحدود في المداواة، ثم توصف المضاهات analogues التي استبدلت بها.

⁴ يظهر الأشخاص الطبيعيون، بالتسريب الوريدي للأدرينالين Adrenaline بكميات تقارب الموجودة في البلازما بعد احتشاء عضل القلب الرئوي، انخفاضاً في بوتاسيوم البلازما إلى حوالي 0.8 ميلي مول/لتر. (Brown M J. 1983 New England Journal of Medicine 309: 1414).



الشكل 1.22: التأثيرات القلبية الوعائية للنورأدرينالين، والأدرينالين، والإيزوبرينالين. سرعة النبض/دقيقة، ضغط الدم/ميلي زئبق (الخط المنقط هو متوسط الضغط)، المقاومة المحيطية بوحدات اعتباطية. تنجم الفروق نتيجة تمايز انتقائية ألفا وبيتا لهذه العوامل (راجع النص).

تحت الجلد). يجب اختيار الطريق بعناية. قد يعطى الأدرينالين 500 ميكروغرام (أي 0.5 ميلي لتر من محلول 1 بالألف) عند البالغين عضلياً ويكرر بفترات كل 5 دقائق بحسب الاستجابة (انظر الفصل 8). إذا كان الدوران منقوصاً إلى درجة مهددة للحياة - قد يعطى الأدرينالين 500 ميكروغرام حقناً وريدياً بطيئاً بمعدل 100 ميكروغرام كل دقيقة (مثلاً 1 ميلي لتر/دقيقة من محلول 1 بالألف المخفف) مع استمرار مراقبة مخطط كهربية القلب. يتطلب هذا المساق العلاجي الحذر الكبير ويفضل استعمال تخفيف آخر (مثل محلول 1 ضمن 100,000) ليقدّم ضبطاً أدقّ وأمونية أكبر. لا يجذب الطريق تحت الجلد عموماً، بسبب تضيق الأوعية الشديد الذي يبطئ الامتصاص.

يستعمل الأدرينالين في الصدمة التأقية Adrenaline is used in anaphylactic shock بسبب أفعاله المختلطة القلبية الوعائية والقصية فيقدم الحل الأفضل من حيث السرعة والبساطة في الحالة الإسعافية، قد يثبت أيضاً أغشية الخلية وينقص إطلاق autacoids الفعالة في الأوعية (راجع الفصل

الكاتيكولامينات⁵ CATECHOLAMINES

راجع ما سبق من أجل الحرائك الدوائية.

الأدرينالين (إبينفرين) Adrenaline (Epinephrine)

يستعمل الأدرينالين (تأثيراته على المستقبلات α و β الأدرينية):

- كمضيق وعائي مع المخدرات الموضعية (1:80,000 أو أضعف) ليطيل تأثير المخدرات الموضعية (حوالي الضعفين).
- كموسع حدقة موضعي (موفر للمطابقة، ويخفض ضغط باطن العين).
- من أجل التفاعلات الأرجية الرغيمية عضلياً أو وريدياً (أو

⁵ تمتلك الكاتيكولامينات الشعبية (التقليدية traditionally) تسمية مزدوجة (نتيجة براءة اختراع إحدى الشركات سُمي بالأدرينالين) على نحو واسع في أوروبا وأمريكا، اختير الأخير من قبل منظمة الصحة العالمية WHO كاسم دولي غير مسجل الملكية International Nonproprietary (INN) name (راجع الفصل 6)، وجه الاتحاد الأوروبي أعضائه لاستعمال INN الاسم الدولي غير مسجل الملكية، ولكن لأن التوحيد Uniformity لم يحصل بعد وبسبب الأدب العلمي، نستعمل كلا الاسمين معاً. راجع أعلاه من أجل الحرائك الدولية.

الغفرنية المحيطية والنخر الموضعي، ويحدث تسرع المقاومة ويجب أن يكون السحب تدريجياً.

إيزوبرينالين (إيزوبروترينول)

Isoprenaline (Isoproterenol)

الإيزوبرينالين هو إيزوبروبيل نورأدرينالين، وهو ناهض لمستقبل بيتا غير انتقائي إذ يُفَعِّلُ كلاً من مستقبلات β_1 و β_2 ويرخي العضلات الملساء بما فيها العضلات الملساء في الأوعية الدموية، وأما تأثيراته الاستقلالية أو المضيق للأوعية فهي مهملة، ولكن يمتلك تأثيراً منبهاً قليلاً، ويعدّ الأخير من المساوئ الرئيسية خلال معالجة الربو القصبي. ويستعمل على نحو رئيسي في إحصار القلب التام ويستعمل أحياناً في الصدمة القلبية المنشأ (نقص ضغط الدم).

دوبامين Dopamine

يُفَعِّلُ الدوبامين مستقبلات مختلفة معتمداً بذلك على الجرعة المستعملة. تنبه الجرعة الأخفض الفعالة منه مستقبلات D_1 الدوبامينية النوعية في الجهاز العصبي المركزي وفي الكلية وفي السرير الوعائي (موسعة)؛ يُفَعِّلُ أيضاً المستقبلات الذاتية (D_2) السابقة للمشبيكي التي تكبت إطلاق النورأدرينالين. عندما ترتفع الجرعة، يفعل الدوبامين كناهض لمستقبلات β_1 - الأدرينية في القلب (يزيد قلووية القلب وسرعته)؛ تُفَعِّلُ الجرعة العالية مستقبلات ألفا الأدرينية (مضيق للأوعية). يعطى بالتسريب الوريدي المستمر لأن جميع الكاينيكولامينات ذات عمر نصفي قصير (2 دقيقة). يزيد التسريب الوريدي (2 - 5 ميكروغرام/كيلو غرام/دقيقة) الجريان الدموي الكلوي (جزئياً عبر تأثيره على نتاج القلب). عندما ترتفع الجرعة يتنبه القلب، محدثاً تسرعاً قليلاً وازدياداً في نتاج القلب. يعدّ الدوبامين بجرعته العالية هذه غير مضيق inoconstrictor.

يكون الدوبامين ثابتاً لمدة 24 ساعة في محلول كلوريد الصوديوم أو الدكستروز. يسبب تسريه تحت الجلد تضيقاً للأوعية ونحراً ويجب أن يعالج بالحقن الموضعي لعامل مُحَصِّرُ لمستقبل α - الأدرينية (فينتولامين Phentolamine 5 ميلي غرام، مخفف).

15). قد لا يستجيب المرضى الذين يتناولون محصرات β غير الانتقائية للأدرينالين (استعمال السالبوتامول وريدياً) وقد يطورون بالواقع فرط ضغط دم وخيم.

ينقص الأدرينالين (موضعيًا) ضغط باطن العين في الزرق المفتوح الزاوية، كما يفعل الديبيفيرين dipivefrine، كطليعة دوائية استرية للأدرينالين. ويمنع استعماله في الزرق المغلق الزاوية بسبب توسيعه للحدقة. لا يتحمل المصابون بفرط نشاط الدرقية الأدرينالين.

جرعة مفرطة عَرَضية Accidental overdose تحدث مع الأدرينالين عَرَضيًا. تعالج بطريقة رشيدة بالبروبرانولول لإحصار تأثيرات بيتا القلبية (اضطراب النظم القلبية) ويستعمل الفينيتولامين والكلوروبرومازين لضبط التأثيرات الدورانية المحيطية التي تتميز عندما تُلغى تأثيرات بيتا. سوف يكون اللابيتالول (يحصر $\alpha + \beta$) البديل. إن إحصار المستقبل β الأدرينية فقط يعدّ خطراً إذ تسبب المستقبل ألفا المضيق للأوعية غير المقارنة unopposed فرط ضغط دم (وخيم) (راجع ورم القوائم phaeochromocytoma، الفصل 23). يعدّ استعمال معظم خافضات ضغط الدم غير رشيد وبعضها قد يقوي Potentiate التأثير الأدرينالي أيضاً.

النورأدرينالين (نورإيبينيفرين) (تأثيرات α و β_1 على نحو

رئيسي)

Noradrenaline (Norepinephrine) (Chiefly α and β_1 effects)

إن التأثير الرئيسي لإعطاء النورأدرينالين هو رفع ضغط الدم إذ تضيق الشريينات ولذا ترتفع المقاومة المحيطية الإجمالية، مع تناقص جريان الدم (عدا الشرايين التاجية التي تمتلك بضع مستقبلات α_1). ومع ذلك فهو يمتلك بعض التأثير المنبه القلبي (β_1)، يُقَنِّعُ التسرع القلبي بسبب بطء القلب العميق الناجم عن فرط ضغط الدم. يعطى النورأدرينالين تسرياً وريدياً للحصول على استجابة مستمرة تدريجية؛ سوف يدوم تأثير حقنة وريدية مفردة حوالي بضع دقائق. يستعمل عندما يكون التضيق النوعي الأوعية المحيطية مرغوباً كما في توسع الأوعية في الصدمة الإتانائية. تتضمن التأثيرات الضائرة

يقوم بوضع الميثيل للكاتيكولامينات في الكبد. وتستعمل على نحو رئيسي في الكبد، وتقص التقلصات في المخاض المبسر.

السالبوتامول Salbutamol (راجع الربو أيضاً)

يؤخذ السالبوتامول (فينتولين Ventolin) (عمره النصفى 4 ساعات) فمياً، 2 - 4 ميلي غرام حتى 4 مرات يومياً، يفعل بسرعة بالاستنشاق أيضاً ويمكن أن يدوم تأثيره حتى 4 ساعات، مما يجعله ملائماً في معالجة الربو والوقاية منه. يمتص 20% من الجرعة المستنشقة وقد تسبب تأثيرات قلبية وعائية. يمكن كذلك أن يعطى حقناً، كما في الربو والمخاض المبسر (مستقبل β_2) وفي فشل القلب من أجل تأثيره في التقلص العضلي القلبي (β_1) (بينما يكون الفعل الموسع الوعائي β_2 مفيداً أيضاً). يمكن أن يحدث أيضاً نقص بوتاسيوم الدم الهام سريرياً (إنزايح البوتاسيوم إلى داخل الخلايا). تشبه الأدوية الأخرى السابقة السالبوتامول.

السالمترول Salmeterol (Serevent) يختلف عن السالبوتامول إذ يمتلك رابطة إضافية مخصوصة للمقرّ المجاور للمستقبل β_2 الأدرينية، الذي ينجم عنه بطء إطلاق الفعل ومدة فعل أطول (حوالي 12 ساعة) (راجع الفصل 27).

الإيفيدرين Ephedrine

الإيفيدرين (عمره النصفى حوالي 4 ساعات) وهو قلواني نباتي مع أفعال غير مباشرة محاكية للودي تشبه أفعال الأدرينالين محيطياً. ينتج عنه مركزياً (عند البالغين) ازدياد اليقظة، والقلق، والأرق، والرعاش، والغثيان قد يعيل الأطفال للنوم عند تناوله. في الممارسة، فإن تأثيراته المركزية تقيد استعمالاته "كمحاكي" للودي في الربو.

يتمتع الإيفيدرين جيداً عندما يعطى فمياً، وبطريقة مختلفة عن بقية محاكيات الودي. قلماً يخضع نسبياً للاستقلاب بالمرور الأولي في الكبد، يفرغ معظمه بدون تبدل من الكلية. عادة ما يستعمل عن طريق الفم ويمكن إعطاؤه حقناً. يختلف بالأساس عن الأدرينالين بأن تأثيراته أبطأ بكثير وتدوم لفترة أطول. يحدث تسرع المقاومة tachyphylaxis بالجرعة المتكررة. يمكن أن يستعمل الإيفيدرين كموسع قصبي، وفي

قد يمزج مع الدوبوتامين.

من أجل مظهره الناهضة والمناهضة aspects في الجهاز العصبي المركزي: انظر مضادات الدهون والباركنسونية.

الدوبوتامين Dobutamine

هو مزيج راسمي racemic من d- و l- دوبوتامين. تسلك الراسيمات في البداية سلوكاً ناهضاً لمستقبل β_1 الأدرينية مع تأثيرات في التقلص العضلي أكثر من التأثيرات على الميقاتية القلبية، ويمتلك بعض التأثير على الناهض ألفا، ولكن أقل من الدوبامين. يفيد في الصدمة (مع الدوبامين) وفي فشل القلب المنخفض النتاج (في غياب فرط ضغط الدم الوخيم).

الدوبيكسامين Dopexamine

هو كاتيكولامين تخليقي وفعله الرئيسي كناهض لمستقبل β_2 الأدرينية القلبية (تأثير إيجابي في التقلص العضلي). وهو ناهض دوباميني ضعيف أيضاً (يسبب توسع أوعية الكلية) ومثبط لقطب النورأدرينالين لذا يعزز تنبيه مستقبلات β_1 القلبية بواسطة النورأدرينالين. يستعمل أحياناً للحصول على نتاج قلبي أمثل، خاصة بالفترة المحيطة بالجراحة.

الأدوية غير الكاتيكولامينية

NONCATECHOLAMINES

إن السالبوتامول Salbutamol، والفينوتيرول Fenoterol، والريميتيرول Rimiterul، والريبروتيرول Reproterol، والبيربوتيرول Pirtuterol، والسالمترول Salmeterol، والريتودرين Ritodrine، والتيربوتالين Terbutaline هي ناهضات لمستقبل β الأدرينية التي تُعد ذات انتقائية نسبية لمستقبلات β_2 ، ولهذا تكون التأثيرات القلبية (بشكل رئيسي β_1) أقل بروزاً. ويحدث تسرع القلب بسبب تنبيه مستقبل β_2 (العقدة الجيبية) الأدرينية؛ إن مستقبلات β_2 الأدرينية أقل عدداً في البطين وثمة اختطار أقل لاضطراب النظم البطيني الخطير عند استعمال الكاتيكولامينات غير الانتقائية. إن هذه الناهضات التخليقية أيضاً ذات فعل أطول من فعل الإيزوبرينالين لأنها ليست ركائز لإنزيم ناقل الميثيل إلى الكاتيكول أورثو، الذي

للمخاطبة إذا استعملت كثيراً (أي أكثر من كل 3 ساعات) أو لفترة مطولة (< 3 أسابيع). إن حدوث الاحتقان الارتدادي يكون مسؤولاً أيضاً عن فرط الاستعمال. يجب استعمال الأدوية الأقل اعتراضاً objectional أي الإفدرين Ephedrine 5% والفينيليفرين 0.5%، والأكريلوميتازولين Xylome- 0.1% tazaline، لبضعة أيام فقط لأن التطبيق الطويل ينقص النشاط الهدبي وسوف يؤدي إلى احتقان ارتدادي. يجب عدم استعمال النافازولين naphazoline والأدرينالين والمزيج المختلط من مضاد الهيستامين المضيق للأوعية والستيرويد الكظري والمضادات الحيوية. كثيراً ما قد تدخل القطرات الزيتية والبخاخات المستعملة لمدة طويلة إلى الرئتين وتسبب في النهاية التهاباً رئوياً شحمياً.

يفضل أحياناً أن تعطى الأدوية فمياً أكثر من إعطائها أنفياً. تتأثر هذه الأدوية مع خافضات ضغط الدم وقد تسبب فشلاً غير مفسر للمعالجة ما لم يستفسر عن المداواة الذاتية عند المريض. ولقد حدثت نوب من فرط ضغط الدم المميت عند المرضى الذين عولجوا من أجل الاكتئاب بمشط أكسيداز أحادي الأمين عندما تناولوا هذه المستحضرات.

الصدمة Shock

التعريف: الصدمة هي حالة من عدم كفاية الإرواء الشعري (عوز الأكسجين) في الأنسجة الحيوية إلى المدى الذي تسبب فيه تأثيرات ضائرة خلوية استقلابية (في البطانة الشعرية والأعضاء) وخللاً وظيفياً يتضمن إطلاق إنزيمات ومواد فعالة⁶ في الأوعية كما يحدث في حالة الجريان المنخفض أو حالة نقص انسياب الدم.

ينخفض نتاج القلب وضغط الدم في الحالات المتطورة

⁶ وهذه تتضمن، في الحقيقة، مزيجاً من المواد (autacoids) مثل، الكينينات kinins والبروستاغلاندينات، واللوكوترينات leukotrienes، والهيستامين، والأندروفينات endorphins والسيروتونين. يمرض السم، في صدمة الذيفان الداخلي، أيضاً على تخليق أكسيد النيتريك NO، الموسع للأوعية الداخلي المنشأ في الأنماط العديدة من الخلايا عدا الخلايا البطانية، التي تعد المصدر الرئيسي الطبيعي.

إحصار القلب، وكموسع للحدقة وكمضيق وعائي للمخاطبة، ولكن تم إحلال الأدوية الجديدة، التي غالباً ما تكون أفضل لأجل هذه الغايات. إنه يفيد أحياناً في الوهن العضلي الوبيل (عوامل أدرينية تعزز الانتقال العصبي العضلي الكولينرجي). أما السودوإيفيدرين فهو شبيه له.

الفينيل بروبانولامين Phenylpropanolamine (نور إيفيدرين) هو مشابه ولكنه أقل تأثيراً على الجهاز العصبي المركزي. يرافق الاستعمال المطول للفينيل بروبانولامين عند النساء كمفقد للشهية (مقهم) مع شذوذات في الصمام الرئوي pulmonary valve مما أدى إلى سحبه من بعض البلدان.

الأمفيتامين Amphetamine (Benzedrine) والدكسامفيتامين يفعلان بأسلوب غير مباشر. ونادراً ما يستعملان من أجل تأثيراتهما المحيطة، التي تشبه الإيفيدرين، ولكن عادة ما يستعملان من أجل تأثيراتهما على الجهاز العصبي المركزي (تغفيق narcolepsy، نقص الانتباه عند الأطفال) (راجع الفصل 10 من أجل الوصف العام للأمفيتامين).

الفينيليفرين Phenylephrine يمتلك الفينيليفرين أفعالاً تشبه أفعال النورأدرينالين ولكن مدة فعله أطول، وقد تصل حتى الساعة. يمكن استعماله كمزيل للاحتقان الأنفي (0.25 - 0.5% محلول)، ولكنه يعد مهيجاً أحياناً. في الجرعات التي تعطى عادة فإن التأثيرات العصبية المركزية قليلة، وكذلك التأثيرات المباشرة على القلب. ويستعمل أيضاً كموسع للحدقة ويخفض لفترة وجيزة الضغط في باطن العين.

مزيلات الاحتقان المخاطية

Mucosal Decongestants

كثيراً ما تستعمل مزيلات الاحتقان الأنفي والقصبي (مضيقات الأوعية Vasoconstrictors) في التهاب الأنف الأرجي، والزكام، والسعال، والتهاب الجيوب، وفي الوقاية من التهاب الأذن الضغطي، كقطرات أنفية أو كبخاخ أنفي. استعملت جميع مضيقات الأوعية التي تمتلك تأثيرات ألفا لهذه الغاية مع مضاد هيستامين أو بدونه (مستقبلة - H₁)، ولثة خيارات قليلة فيما بينها. قد يحدث الضرر الإقفاري

- إذا كان المريض مصاباً بنقص حجم الدم أم لم يكن مصاباً به، أو كان هناك احتياج لعامل مؤثر في التقلص العضلي القلبي، أو لمضيق الأوعية أو لموسع الأوعية.

أنماط الصدمة Types of shock

In poisoning by a cerebral depressant في التسمم بمخمد دماغي
depressant أو بعد رضخ النخاع، إن السبب الرئيسي لنقص ضغط الدم، هو انخفاض المقاومة المحيطية الناجم عن نقص التوتر الوعائي. يمكن استرداد ناتج القلب بإمالة رأس المريض للأسفل ببساطة، وزيادة الضغط الوريدي الامتلائي بتسريب السوائل، قد تنفع الأدوية الفعالة في الأوعية (نورأدرينالين، دوبوتامين).

In central circulatory failure في الفشل الدوراني المركزي
failure (الصدمة القلبية المنشأ مثل ما بعد احتشاء عضل القلب) ينخفض ناتج القلب وضغط الدم بسبب فشل المضخة؛ يعتمد الإرواء العضلي القلبي على الضغط الأهرمي. ويكون العائد الوريدي طبيعياً أو مرتفعاً. قد يثير انخفاض ضغط الدم الآليات الودية الكظرية لفشل الدوران المحيطي.

ليس مدهشاً أن يكون استعمال الأدوية في الفشل المنخفض الناتج بسبب الضرر الحاد في عضل القلب مخيباً للآمال. قد يرفع تضيق الأوعية (بناهضة المستقبل ألفا الأدرينية) المقاومة الوعائية المحيطية بزيادة الحمولة التلوية after load، ولكن ذلك العبء الإضافي على القلب المتضرر يمكن أن ينقص ناتج القلب بدرجة أكبر. قد يفشل تنبيه القلب بناهضة المستقبل B1 الأدرينية، وتزيد هذه الناهضة استهلاك الأكسجين في عضل القلب وربما تسبب اضطراباً في نظم القلب. يقدم الدوبامين والدوبكسامين deopexamine أو الدوبوتامين خياراً ملائماً إذا كان الدواء المقرر ضرورياً، يفضل الدوبوتامين لأنه يميل إلى توسيع الأوعية، فهو موسع ليفي inodilator. قد يكون مثبط الفسفوديستراز الانتقائي مثل enoximone فعالاً، ما لم يحدد استعماله بنقص ضغط الدم.

إذا كان هناك ببطء قلبي (أحياناً يكون كمضاعفة لاحشاء عضل القلب)، فيمكن أن تزيد ناتج القلب

تماماً. يمكن أن يكون سوء توزيع الدم (الناجم عن التقلص، والتوسع، والتحويل) كافياً لإحداث إصابة نسيجية حتى بوجود ناتج قلبي وضغط دم شرياني مرتفع (الصدمة الدافئة) كما في بعض الحالات الصدمة الإنتانية.

إن العنصر الأساسي هو نقص انسياب الدم للأعضاء الحيوية مهما كان السبب، سواء أكان فشل المضخة (احتشاء عضل القلب)، أم خلل في توزيع الدم (الصدمة الإنتانية) أم فقد الحجم داخل الأمعاء (النزف وازدياد نفوذية الأوعية المتضررة بمنتجات الخلية الجرثومية، والحروق وعوز الأكسجين). وتعد وظائف الأعضاء الحيوية، أي الدماغ (الوعي، التنفس) والكلية (تشكيل البول) مؤشرات سريرية لكفاية إرواء هذه الأعضاء.

المعالجة يمكن أن تلخص كما يلي:

- معالجة السبب النزف، المرض المعدي، العوز القشري الكظري.
- إعاضة أي سوائل مفقودة من الدوران.
- إرواء الأعضاء الحيوية (الدماغ، القلب، الكليتين) وصيانة ضغط الدم الوسطي.

إنَّ جريان الدم (إتاء الأكسجين) فضلاً عن ضغط الدم أهمية ملحّة كبيرة من أجل وظيفة الأعضاء الحيوية، إذ نحتاج إلى ضغط دموي ملائم لضمان الإرواء العضوي، ولكن قد يحافظ تضيق الأوعية المحيطية على ضغط شرياني طبيعي وسطي على الرغم من انخفاض ناتج القلب الشديد. سوف يكون جريان الدم إلى الأعضاء الحيوية غير كاف في هذه الظروف، وقد يتبعه فشل العديد من الأعضاء ما لم ينعش المريض بدرجة كافية.

يعتمد قرار أسلوب معالجة الصدمة على التقييم الفيزيولوجي

المرضي:

- إذا كان ناتج القلب وكذلك الجريان الدموي المحيطي غير كافيين (حجم نبض منخفض، تقبض محيطي بارد).
- إذا كان ناتج القلب طبيعياً أو عالياً وجريان الدم المحيطي كافياً (حجم نبض جيد، توسع محيطي دافئ)، ولكن يوجد سوء توزيع للدم.

بالإحصار المبهمي vagal block بالأثريوين الذي يُعجل سرعة القلب.

الصدمة الإنتانية Septic shock هي إنتان وخيم مع نقص ضغط الدم الذي لا يصحح بالإعاضة الكافية للحجم داخل الأوعية. يتسبب عن ذيفان داخلي لعدد السكاريد الشحمي (LPS) من الكائنات الحية السلبية الغرام، فتبتدئ باستجابات المضيف الالتهابية والمحفزة للتخثر عبر إطلاق السيوتوكينات مثل الإنترلوكين Interleukins، مما ينتج عنها انتشار الضرر البطاني الذي يكون مسؤولاً عن العديد من التظاهرات الضائرة للصدمة، التي تتضمن فشل العديد من الأعضاء. ثمة توسع وعائي محيطي مع انخفاض ضغط الدم نتيجة تفعيل أكسيد النترية بعد السكاريد الشحمي LPS والسيوتوكينات، يبدأ ذلك بتفريغ ودي شديد يسبب تضيق الشريينات والأوردة، وقد يكون نتاج القلب عالياً أو منخفضاً بحسب توازن هذه التأثيرات. ثمة حمض وعوز مترك للأوكسجين المحيطي للأعضاء الحيوية. تتوسع الأوردة وتحدث تجميعية وريدية ولذا يمتلئ الدم في المحيط وينخفض حجم الدوران الفعال بسبب ذلك، ويفقد السائل في الحيز خارج الوعائي بسبب الضرر البطاني الناجم عن المنتجات الجرثومية.

عندما تشخص الصدمة الإنتانية، يجب إعطاء مضادات المكروبات بجرعة عالية وبسرعة بعد أخذ الدم للزرع (راجع الفصل 13). إن الغاية الرئيسية من المعالجة هي استرداد نتاج القلب وإرواء الأعضاء الحيوية بتعجيل العائد الوريدي إلى القلب ومعاكسة سوء توزع الدم. ويمكن تحصيل ذلك بزيادة الحجم داخل الوعاء الذي يُرشد بالضغط الوريدي المركزي لاجتناب التحميل المفرط للقلب. يعد الأكسجين أساسياً لأنه غالباً ما يوجد إرواء رئوي متفاوت.

بعد أن يوطد الإنعاش بالسوائل بدرجة كافية، يجب إعطاء عامل مؤثر في التقلص العضلي. يعدّ النورأدرينالين noradr enoline الخيار الدوائي المؤثر في التقلص العضلي في الصدمة الإنتانية إذ يزيد تأثيره الفعول على مستقبل ألفا الأدرينية من متوسط الضغط الشرياني وقد يرفع تأثيره المعتدل على المستقبل (β₁) بيتا - الأدرينية من نتاج القلب، أو على الأقل

يصونه عندما تزداد المقاومة الوعائية المحيطية. قد يضاف الدوبوتامين لكي يزيد نتاج القلب.

يفضّل بعض الأطباء السريين استعمال الأدرينالين بدلاً من النورأدرينالين بالإضافة إلى الدوبوتامين، لأن له تأثيرات ألفا (α) وبيتا (β) التي تكون ملائمة في مجموع الصدمة الإنتانية، قد يفاقم نقص التروية الحشوية والحمض اللاكتيكي.

هبوط ضغط الدم (التصلبي العصيدي) في الداء الوعائي المُسد Hypotension in (atherosclerotic) occlusive vascular disease يكون خطيراً، خاصة عند المرضى المعتمدين على الضغط لتوفير جريان الدم الضروري للأعضاء الحيوية الذين تكون أوعية الإمداد supplying vessels لديهم غير قادرة على التوسع. لا بدّ من المحافظة على ضغط شرياني متوسط كافٍ، وذلك بانتقاء عامل مؤثر على التقلص العضلي inotropic.

اختيار الدواء في الصدمة

CHOICE OF DRUG IN SHOCK

من خلال المعرفة الحالية، سوف يكون الدواء المفضل هو الذي يبنه عضل القلب ويعدل انتقائياً المقاومة المحيطة فيزيدي من الجريان الدموي للأعضاء المحيطية.

• **الدوبوتامين** يستعمل عندما يكون التأثير في التقلص العضلي القلبسي هو المطلوب الرئيسي.

• **الأدرينالين** يستعمل عندما يتطلب عامل أكثر فعالية في التقلص العضلي من الدوبوتامين، كما يحدث عندما ينقص الفعل الموسع للأوعية للدوبوتامين من متوسط الضغط الشرياني.

• **النورأدرينالين** يستعمل عندما يكون تضيق الأوعية الأولية الأولى بالإضافة إلى التأثير في التقلص العضلي القلبسي القليل كما في الصدمة الانتاجية.

رصد استعمال الدواء Monitoring drug use

إنّ الرصد المعاصر بطرق باضعة invasive وغير باضعة معقد ويُجرى في وحدات مخصصة ومجهزة لذلك. إنّ التعليق

منتجات الهلام Gelatin products (Gelofusine, Haemaccel) تمتلك تأثيرات لاسترداد البلازما (من 2 - 3 ساعات في أفضل الحالات).

النشا الإيثري Etherified starch يمتلك تأثيرات مختلفة واسعة على حجم البلازما، وتمتلك المحاليل ذات الوزن الجزيئي العالي (450.000) تأثيراً استردادياً للحجم حتى 6 - 12 ساعة، بينما يدوم النشا ذو الوزن الجزيئي المتوسط 4 - 6 ساعات.

تتضمن التأثيرات الضائرة تفاعلات تأقية -anaply lactoid، ويمكن أن يسبب الدكستران dextran و hetastarch اختلال الآليات الاستتبابية haemostatic.

نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن

Chronic orthostatic hypotension

كثيراً ما يحدث نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن مع ازدياد العمر، ومع الفشل الأولي المترقي للجهاز العصبي المستقل، وعلى نحو ثانوي مع الباراكسونية والسكري. يمكن محاكاة الملامح السريرية بنفاد depletion الملح. تفرق كلا الحالتين بوضوح بقياس المستويات البلازمية للنورأدرينالين (بالاستلقاء والانتصاب) والرينين Renin. ترتفع هذه المستويات في حال نفاد الملح saline depletion ولكن تنجم معظم أسباب نقص ضغط الدم الخفيض عن فشل الجهاز العصبي المستقل.

لما كان ضغط الدم يمكن أن يعدّ كأحد نواتج "الحجم" volume وكمضيق الأوعية vasoconstriction فالمعالجة الأولية المنطقية لنقص ضغط الدم الانتصابي تكون بتوسيع حجم الدم باستعمال سترويد قشري كظري مثبت للصوديوم (فلودروكورتينون⁸) أو ديزموبرسين desmopressin (الفصل 37) - إضافة إلى جورب دعم مطاطي elastic support stocking لإنقاص التجميعة الوريدية الدموية عند الانتصاب. كثيراً ما يصعب إنتاج أفعال مضيقات الأوعية الداخلية

الحالي هو مجرد نظرة عامة وسوف يتطلب الرصد على نحو طبيعي انتباهاً شديداً لسرعة القلب ونظمه، ولضغط الدم، ولتوازن السوائل، ولجريان البول، ولتبادل الغازات الرئوية وللضغط الوريدي المركزي. إذ يعدّ استعمال الأدوية في الصدمة ثانوياً للتقييم المضبوط للحالة القلبية الوعائية (خاصة الجريان المحيطي) والتدبير العلاجي الأساسي للحالات الأخرى كمعالجة العدوى infection وصيانة الحجم داخل الأوعية.

استرداد الحجم داخل الأوعية⁷

Restoration of intravascular volume

إنّ الإعاضة السريعة في الحالة الإسعافية أهم من طبيعتها إذ إنّ المحاليل البلورية crystalloid مثل المحلول الملحي المساوي للتوتر isotonic saline ومحلول هارتمان بلازما فعالة فوراً ولكنها سرعان ما تغادر الدوران. (لاحظ أن الدوكستروز غير فعال تماماً بسبب توزيعه عبر حجيرات داخل الخلايا وخارجها). تبقى الجزيئات الكبيرة (الغروانيات colloids) في الدوران لمدة أطول. قد يستعمل كلا الصنفين (البلوراني والغرواني) معاً.

يبقى اختيار البلوراني أو الغرواني من أجل إنعاش السوائل مثاراً للجدل. لا توجد تجارب معشاة استباقية ذات قدرة كافية في كل من الإنتان أو الرضح لتكتشف الفرق الهام في معدل الوفيات. إنّ الألبومين albumin مرتفع الثمن نسبياً ولا يقدم ميزة عن الغروانيات التخليقية الأرخص مثل النشا الإيثري etherified.

تتضمن المحاليل الغروانية المساوية التوتر ذات الجزيئات الكبيرة ما يلي: الدكستران dextrans (غلوكوز مكوثر glucose polymer)، والهلام (كولاجين محله) وهيدروكسي إثيل النشا.

الدكستران Dextran 70 (الوزن الجزيئي 70.000) يمتلك تأثيراً استردادياً للبلازما يدوم 5 - 6 ساعات، ويستعمل الدكستران 40 لإنقاص لزوجة الدم ولتحسين جريان الدم المحيطي.

⁸ قد لا تؤثر الجرعات الفعالة على حجم الدم، وقد تعمل بتحسيس المستقبلات الأدرينية الوعائية.

⁷ Nolan J 2001 Fluid resuscitation for the trauma patient. Resuscitation 48: 57-69.

يكون الأمين ذو الفعل غير المباشر ناجحاً، عند هؤلاء المرضى، وجرّت معاييرة كمية من Bovril (شراب خلاصة اللحم الغنية بالتيرامين tyramine-rich meat extract drink) الذي تطلبتة مريضة حتى تستطيع الوقوف⁹. ولقد استعمل الإريثروبيوتين بنجاح (يزيد الهماتوكريت لزوجة الدم).

المخلص

- يستعمل الذراع الأدريني للجملة المستقلة النورأدرينالين (نور إيبينفرين) كناقل عصبي.
- يعدّ الأدرينالين (إيبينفرين) على خلاف النورأدرينالين، هرموناً دورانياً.
- يفعل هذان الكاتيكولامينان على المستقبلات الأدرينية نفسها: α_1 و α_2 التي تحصر بالفينوكسي بنزامين وليس بالبروبرانولول، و β_1 و β_2 التي تحصر بالبروبرانولول وليس بالفينوكسي بنزامين. إن النورأدرينالين أضعف عشرين مرة كناهض لمستقبل β_2 من الأدرينالين.
- لقد جرى التمييز الأولي بين أصناف المستقبلات بتحديد القدرة على الاختلاف بين اثنين من الناهضات (أو المناهضات) لتحاكي تأثيرات الكاتيكولامينات أو تحصرها.
- غالباً ما ترتبط هذه الفروق باختلاف نمط المستقبل على نسيجين مختلفين، فمثلاً تتنبه القلوصية القلبية بالمستقبلات β_1 وتتوسع القصبات بالمستقبلات β_2 .
- يتوافق التمييز بين مستقبلات α_1 و α_2 مع توضعاتها الرئيسية في الأوعية الدموية (مسببة تضيق للأوعية) والعصبونات.
- يمكن أن تستخدم الكاتيكولامينات نفسها في المعالجة عندما تكون سرعة البدء والتعديل مرغوبة. تستعمل محاكيات انتقائية لكل من نمطات المستقبلات الأربعة الرئيسية للتوضعات الإفرازية، مثلاً: α_1 من أجل مزيلات الاحتقان الأنفي، α_2 من أجل نقص ضغط الدم المجموعي، α_1 من أجل فشل القلب أو الصدمة، β_2 من أجل التضيق القصبي.
- يستعمل حصار كل من α و β في فرط ضغط الدم؛ يستعمل حصار بيتا الانتقائي في الذبحة وفشل القلب.

المنشأ ولاسيما النسي تنطلق انتقائياً عند الوقوف، لتحقيق سوائية ضغط الدم normotension بدون فرط ضغط الدم الاستلقائي. بسبب اختطار فرط ضغط الدم عند المريض الذي يكون بوضعية الاستلقاء فقد تلتبس زيادة معتدلة في ضغط الدم الانتصابي فقط، والحمد لله فعادة ما يكفي الضغط الدموي الانتصابي ما بين 85 - 90 ميلي متر زئبقي للمحافظة على إرواء دماغي عند هؤلاء المرضى. لقد اختبرت بضعة أدوية بأسلوب مهني ورعا يوصى بها بموثوقية. إن الكلونيدين Clonidine والبيندولول pindolol هما ناهضان جزئيان للمستقبلات α و β على التوالي، ولذا فقد يكونان من الناهضات الأكثر فعالية في حال غياب الناهض الداخلي المنشأ، أي النورأدرينالين بالمقارنة مع الأشخاص الأسوياء. إن الميدودرين Midodrine، ناهض لمستقبل ألفا الأدرينية، وهو الدواء الوحيد المضيق للأوعية المصادق عليه في المملكة المتحدة لمعالجة نقص ضغط الدم الانتصابي. ويجب أن يعطى بجرعات 5 - 15 ميلي غرام ثلاثة مرات يومياً.

يحدث انخفاض ضغط الدم (الذي قد ينجم عن عود توزع الدم إلى الباحة الحشوية) الذي يميز هذه الحالة ولاسيما بعد الإفطار (يكون حجم الدم منخفضاً في الصباح). قد تلطف جرعات كبيرة من الكافيين caffeine (كوبين كبيرين من القهوة) هذه الحالة، ولكن يلزم أخذها قبل الوجبة باكراً في وجبة الطعام. قد ينجم الفعل عن إحصار مستقبلات الأدينوزين الموسعة للأوعية الحشوية. بقي إعطاء مضاهي السوماتوستاتين، octreotide، من نقص الدم بعد الأكل، ولكن يجب حقنه تحت الجلد مرتين يومياً مما يجعل الدواء غير مرشح للاستعمال عند هؤلاء من المرضى.

قد ينتج بعض التفاوت في التقارير المقدمة للمعالجة الدوائية عن الفروق في الوظيفة الأدرينية المعتمدة إما على التنكس المركزي، أو المحيطي، أو قبل العقد، أو خلف العقد، أو نتيجة التبدلات ذات العلاقة بالعمر age-related في المستقبلات الأدرينية في الأعضاء الانتهازية end-organs. أما في التنكس المركزي المستقل، "الضمور المتعدد الأجهزة"، فلا يزال النورأدرينالين موجوداً في النهايات العصبية الودية المحيطية. وقد

Karet F E et al 1994 Bovril and moclobemide: a novel therapeutic strategy for central autonomic failure. Lancet 344: 1263-1265

- Evans T W, Smithies M 1999 ABC of intensive care. Organ dysfunction. *British Medical Journal* 318: 1606-1609
- Ewan P W 1998 Anaphylaxis. *British Medical Journal* 316: 1442-1445
- Insel P A 1996 Adrenergic receptors — evolving concepts and clinical implications. *New England Journal of Medicine* 334: 580-585.
- Lynn W A 1999 Severe sepsis. In: Pusey C (ed) *Horizons in medicine*. Royal College of Physicians of London, London, p 55-68
- Wheeler A P, Bernard G D 1999 Treating patients with severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 340: 207-214

GUIDE TO FUTURE READING

- Ahlquist R P 1948 A study of adrenotropic receptors. *American Journal of Physiology* 153: 586-600
- Astiz M E, Rackow E C 1998 Septic shock. *Lancet* 351: 1501-1505
- Bernard G D et al 2001 Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 344: 699-709
- Brown M J 1995 To β -block or better block? *British Medical Journal* 311: 701-702
- Califf R M, Bengtson J R 1994 Cardiogenic shock. *New England Journal of Medicine* 330: 1724-1730

فرط ضغط الدم الشرياني، الذبحة الصدرية، واحتشاء عضل القلب

Arterial hypertension, angina pectoris, myocardial infarction

فرط ضغط الدم: كيف تفعل الأدوية

Hypertension: how drugs act

ضع بالحسبان العلاقة التالية:

ضغط الدم = ناتج القلب × المقاومة المحيطية

لذا تقوم الأدوية بخفض ضغط الدم كما يلي عبر:

- توسع الأوعية المقاومة الشريانية، إذ يمكن تحصيل التوسع من خلال تنبيه مباشر للخلايا العضلية الملساء الوعائية، بتنبيه إنتاج أكسيد النتريك (NO)، أو بإحصار مضيقات الأوعية الداخلية المنشأ، النورأدرينالين (النورأينيفرين) والأنجيوتنسين.
- توسيع أوعية المواسعة *capacitance* الوريدية، تنقص العائد الوريدي للقلب (طليلة التحميل preload) مما يؤدي إلى نقص ناتج القلب، ولاسيما في الوضعية القائمة.
- إنقاص قلووية القلب وسرعة القلب.
- نفاذ صوديوم الجسم. وهنا ينقص حجم البلازما (على نحو عابر) وينقص الاستجابة الشريانية للنورأدرينالين (نورأينيفرين).

تخفض الأدوية الخافضة لفرط ضغط الدم الحالية الضغط الدموي بتداخل ضئيل في التحكم الاستتبابي homeostatic control مثل تبدل الوضعة والتمرين.

الذبحة الصدرية: كيف تفعل الأدوية

Angina pectoris: how drugs act

يمكن أن ينظر إلى الذبحة على أنها مشكلة في الإمداد

الملخص

يُعدّ فرط ضغط الدم ومرض القلب التاجي (CHD) هامين جداً، إذ يصيب فرط ضغط الدم حوالي 20% من إجمالي السكان في الولايات المتحدة الأمريكية ولاسيما الأشخاص فوق عمر الخمسين عاماً. أما مرض القلب التاجي فهو سبب الوفيات لدى 30% من الذكور و22% من الإناث في إنجلترا وويلز.

يتطلب التدبير العلاجي الانتباه إلى التفاصيل السريرية والفارماكولوجية. ستؤطر الطريقة التي تفعل بها الأدوية وستوصف الأدوية بحسب الصنف:

• فرط ضغط الدم والذبحة الصدرية.

• الأدوية المستعملة في فرط ضغط الدم والذبحة.

مدرات البول.

موسعات الأوعية،

الذئرات العضوية، مُحصرات قنوات الكالسيوم، مثبطات

الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مُحصرات مستقبلية

الأنجيوتنسين.

الأدوية المُحصرة للمستقبلية الأدرينية، النهاية العصبية الودية

المحيطة ألفا وبيتا.

الأدوية المُحصرة للعقد المستقلة.

الجهاز العصبي المركزي.

معالجة الذبحة الصدرية.

• المتلازمات التاجية الحادة واحتشاء عضل القلب.

• فرط ضغط الدم الشرياني.

• الوظيفة الجنسية والأدوية القلبية الوعائية.

• ورم القواتم Phaeochromocytoma.

supply والطلب demand. فإما أن تزيد الأدوية المستعملة في الذبحة الصدرية من إمداد الأكسجين والمغذيات nutrients أو تنقص من طلبها أو تقوم بكل ذلك.

يمكن أن يزداد الإمداد بعمل القلب واحتياج عضل القلب للأكسجين بوساطة:

- توسيع الشرايين التاجية.
- إبطاء القلب (الجريان التاجي)، الذي يحدث استثنائياً في الانبساط، الذي يطول عندما تنخفض سرعة القلب.

قد ينقص الطلب بوساطة:

- إنقاص الحمولة التلوية afterload (مثل المقاومة المحيطية) حيث ينقص من عمل القلب في الإرواء النسيجي.
- إنقاص طليعة التحميل preload (مثل ضغط الامتلاء الوريدي) وفقاً لقانون ستارلنغ القلبي، فينقص عمل التحميل workload ولذلك يختلف طلب الأكسجين بالشد stretch الحاصل في ألياف العضلة القلبية.
- إبطاء القلب.

الأدوية المستعملة في فرط ضغط الدم والذبحة

Drugs used in hypertension and angina

يستعمل في فرط ضغط الدم والذبحة مجموعتان من الأدوية تضم مُحصرات بيتا الأدرينية ومُحصرات قنوات الكالسيوم. تستعمل العديد من أدوية فرط ضغط الدم في معالجة فشل القلب أيضاً.

مُدرات البول Diuretics (راجع الفصل 26)

تفيد مُدرات البول ولاسيما الثيازيدات كحافضات لضغط الدم. إذ تسبب فقداناً أولياً للصوديوم مع تقلص مواز في حجم الدم والسوائل خارج الخلية. قد يصل هذا التأثير حتى 10% من الصوديوم الإجمالي في الجسم ولكنه لا يدوم. وأما بعد عدة أشهر من المعالجة، فإن التأثير الرئيسي الخافض لضغط الدم يعكس نقص استجابة الأوعية المقاومة تجاه مضيققات الأوعية الداخلية المنشأ، ولاسيما النورأدرينالين وقد يكون التحسس هذا نتيجة نفاذ depletion الصوديوم، وتعدُّ

الثيازيدات عموماً أكثر فعالية من مُدرات البول العروية Loop Diuretics كعوامل خافضة لضغط الدم، وتوحي البيّنة بأن الثيازيدات تمتلك فعلاً مستقلاً على قناة أيونية غير مُستَعرَفة في أغشية الخلية العضلية للمساء الوعائية. ويتأخر تأثيرها الأعظمي على ضغط الدم لعدة أسابيع ويفضل إضافة أدوية أخرى بعد ذلك. لقد أدت التأثيرات الاستقلالية الضائرة للثيازيدات على بوتاسيوم المصل وشحوم الدم وعلى تحمل الغلوكوز واستقلاب حمض البول إلى اقتراح الاستبدال بأدوية أحدث لا تمتلك هذه التأثيرات. ولقد تبين الآن أن الجرعات العالية من الثيازيدات التي كانت قد استعملت في الماضي كانت غير ضرورية، وتبين أن الجرعات المنخفضة من البنديروفلوزايد (بنديروفلوميثايزيد) 1.25 - 2.5 ميلي غرام/يوم أو أقل، أو (هيدروكلورثيازيد 12.5 - 25 ميلي غرام)، كلاهما فعالة وجيدة التحمل. وتعد كذلك من العوامل الخافضة لضغط الدم الأرخص المتوافرة عالمياً وقد أثبتت العديد من التجارب بأنها فعالة جداً في الوقاية من المضاعفات الرئيسية لفرط ضغط الدم واحتشاء عضل القلب والسكتة. ان ميزة إنقاص الإفراغ الكلوي للكالسيوم المحرّض بالثيازيدات قد يُنقص، بالمعالجة المديدة، من حدوث كسور الورك Hip fractures عند المرضى المسنين وينفع النساء المصابات بتخلخل العظم التالي للإياس.

موسعات الأوعية Vasodilators

النترات العضوية ORGANIC NITRATES

أدخلت النترات العضوية (والنترت nitrite) في المداواة في القرن التاسع عشر¹. يطلق تحرر النتروجين في الخلية العضلية للمساء أكسيد النتريك (NO) الذي يُعد الموسع الوعائي الفيزيولوجي الرئيسي، وينتج على نحو طبيعي من قبل الخلايا البطانية. تنشط الموسعات النتروجينية Nitrodilators (مصطلح جنيس للأدوية المطلقة أو المحاكية لفعل أكسيد النتريك (NO))

¹ Murrelly, W 1879 Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. Lancet 1:80 - 81
Sobrero في عام 1847 الذي أصيب بصداع وخيم عند تطبيقه على اللسان.

الغوانيلات المحلقة guonylat cyclase الذوابة في الخلايا العضلية للمساء الوعائية وتسبب زيادة تراكيز cGMP (آحادي الفسفات غوانوزين). ويؤلف هذا بدوره المرسال الثاني الذي يدل من تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلية، وينقص من الكالسيوم المخزن ويحرض على الارتخاء. تكون النتيجة التوسع المعم في الأوردة (أوعية الموسعة capacitance vessels) والتوسع الأقل مدى في الشريينات (أوعية المقاومة resistance vessels)، ويحدث بذلك انخفاض في ضغط الدم الذي يكون وضعياً postural في البداية، وتوسع في الشرايين التاجية الكبيرة. قد تأخذ steal بعض موسعات الأوعية الدم بعيداً عن الشرايين المصابة بالعصيدة، مع اضافتها لأكسيد النتريك NO الداخلي المنشأ. تتراعى العصيدة Atheroma مع علة في الوظيفة البطانية، ينتج عنها نقص اطلاق أكسيد النتريك NO وتعجيل تحريبه من قبل LDL المؤكسدة في العصيدة (راجع الفصل 25).

يسبب التوسيع الوريدي إنقاص العائد الوريدي venous return وانخفاض ضغط البطن الأيسر الامتلاحي مع نقص حجم الضربة stroke volume، ولكن يكون نتاج القلب (بالدقيقة) ثابتاً بواسطة منعكس تسرع القلب المحرض بانخفاض ضغط الدم.

الحوائك الدوائية Pharmacokinetics. تمتص التترات جيداً عبر الجلد والسطح المخاطي للفم أو جدار الأمعاء. تخضع التترات الممتصة من الأمعاء لاستقلاب واسع بالمرور الأولي في الكبد، لذا لوحظ بأن الطريق الهضمي يتطلب جرعات أكبر بكثير من تلك المطبقة تحت اللسان (وهذا يشرح لماذا ينتهي تأثير القرص تحت اللسان عندما يبلع). يتم الاستقلاب بنزع النتروجين denitrated أولاً ثم تقترن مع حمض الغلورونيك glucuronic acid. يختلف العمر النصفى للتترات (انظر أدناه) ولكن يكون العمر النصفى لثلاثي نترات الغليسيريل (GIN) بين 1 - 4 دقيقة.

التحمل Tolerance. يأتي ويذهب (ساعات) تحمل الصداع المميز لموسع الأوعية². وأن التأكد من تجنب التركيز

البلازمي للحالة المستقرة المستمرة يمنع حدوث التحمل. ويكون ذلك سهلاً بالاستعمال المتقطع لثلاثي نترات الغليسرين، ولكن لابد بالنسبة للتترات التي تمتلك عمراً نصفياً أطول أن توضع خطة للجرعة بحيث تسمح بتركيز بلازمي منخفض لمدة 4 - 8 ساعات، خلال الليل مثلاً، ويمكن على نحو بديل نزع اللطابخات بطريق الأدمة Transdermal لبضع ساعات إذا اشتبه بالتحمل.

الاستعمالات Uses كثيراً ما تستعمل التترات لتفريج الذبحة الصدرية وأحياناً في فشل البطن الأيسر. وإن نقص ضغط الدم المفرط سوف ينقص من الجريان التاجي بالإضافة لإحداثه إغماء Fainting ناتجاً عن نقص جريان الدم الدماغى، ولذا لابد من اجتناب الجرعة المفرطة العارضة accidental overdosing. يجب أن يعرف المريض المصاب بالذبحة علامات الجرعة المفرطة أي الخفقان، والدوخة، وتغيم الرؤيا، والصداع، والبيغ الذي يتبعه الشحوب ويجب أن يعرف ماذا يفعل من أجل ذلك.

إن الاكتشاف بأن انسداد الشريان التاجي بالختار Thrombosis يكون متقطعاً ويتطور تدريجياً على مدى ساعات ويتشارك مع تشنج وعائي vasospasm في أجزاء أخرى من الشجرة التاجية قد جعل من استعمال ثنائي التترات (Isoket) بالتسريب الوريدي المستمر المعدل حسب درجة الألم، منطقياً، وفعالاً، ومسكناً في الذبحة اللامستقرة.

يمكن أحياناً الحصول على التفريغ العابر للألم الناتج عن تشنج العضلات للمساء الأخرى (مغص colic)، ولذا فإن تفريغ الألم الصدري بواسطة التترات لا يثبت تشخيص الذبحة الصدرية. يمنع استعمال التترات في الذبحة الناجمة عن فقر الدم.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يُعد الوهط الناتج عن انخفاض ضغط الدم الناتج عن الجرعة المفرطة التأثير الجانبى الأشيع، إذ يجب أن يبقى المريض مستلقياً وساقاه مرفوعتان لأعلى من مستوى الرأس ليرمم العائد الوريدي للقلب.

الأسبوع ولقد اختار بعضهم المداومة على مدخولها باستعمال أسطرة رأسية مُشتركة بالتترات (امتصاص بطريق الأدمة) بدلاً من التعرض للصداع وعودة اكتساب التحمل على نحو متواتر سريع.

² يتعرض عمال التفجيرات إلى بيئة ملوثة بالتترات يفقدونها أثناء عطلة نهاية

التي عمرها أكثر من ثمانية أسابيع، أو التي تعرضت للحرارة تفقد فعاليتها بالتخمر ويتخلص منها. يجب أن يتوقع المرضى أيضاً بأن القرص قد يسبب إحساساً حارقاً تحت اللسان لأنه يحتوي مضغوطة من GTN وإذا كان عمره التخزيني على الأقل ثلاث سنوات. يعدّ النتروغليسيريل الخيار الدوائي في معالجة نوبة الذبحة الصدرية.

يجب مضغ الأقراص حتى تذوب تحت اللسان أو توضع في التلم الشدقي، إذ يكون الامتصاص المعول عليه أسرع. يحتاج المرضى بعض الزمن حتى نضمن بأنهم قد فهموا طريقة أخذ الأقراص، وبأن شعورهم بامتلاء الرأس غير مؤذٍ، يبدأ فعلها خلال دقيقتين ويدوم حوالي 30 دقيقة، وتتوفر الجرعة في القرص المعياري بقوة 300 ميكروغرام و500 أو 600 ميكروغرام. قد يستعمل المرضى حتى 6 ميلي غرام يومياً إجمالاً ولكن المرضى الذين يتطلبون أكثر من 2 - 3 أقراص بالأسبوع يجب أن يتناولوا مستحضرات مديدة. يؤخذ النتروغليسيرين في بدء الألم وكذلك قبل أي جهد قد يورث الألم حيث يمتلك فعلاً مباشراً انتقائياً.

تتوافر أيضاً أقراص ذات إطلاق مستمر شديقة (suscard) 1 - 5 ملي غرام. يكون الامتصاص جيداً من السبيل المعدي المعوي ولكن هناك استقلال شامل بالعبور الكبدي الأولي ولذا يفضل الطريق تحت اللسان أو الطريق الشدقي، ويكون البديل الضبوب الفموي القياسي الذي يرز تحت اللسان (spray nitroliguanal).

للوقاية For prophylaxis، يمكن أن يعطى النتروغليسيرين GTN فموياً (شدقياً أو مضغاً، Sustac). أو المستحضر المستمر الإطلاق، أو عن طريق الجلد على شكل لطاخة أو مرهم. قد تكون هذه المستحضرات مفيدة عند ضحايا الذبحة الليلية⁴.

بزل الوريد Venepuncture: قد يساعد المرهم على بزل الوريد الصعب، وقد تقي اللطاخة بطريق الأدمة المجاورة لمقر

ربما ينجم صداد التترات والذي ربما يكون وحيماً عن شد stretching الأنسجة الحساسة للألم حول الشرايين السحائية مما ينتج عنه نبضان pulsation مرافق لتوسع الأوعية الموسعي. يجب تصنيف الجرعة إذا كان الصداد وحيماً تحدث الميتهموغلوبينية بالجرعة الثقيلة heavy dosage.

التأثر Interactions. كانت الملاحظة الهامة لاستعمال التترات (وموسعات أكسيد النتريك NO-dilators عموماً) ذات التأثير الواسع كموسعة للأوعية هي المشاهدة عند المرضى الذين يتناولون مثبط الفسفوديستراز (PDE) أي السيلدينافيل sildenafil (فياغرا Viagra). إذ يستهدف هذا العامل الشكل النظير isoform من الفسفوديستراز PDE (PDE-5) المعبر عنه في جدار الوعاء. لا تسبب مثبطات PDE الميثيل اكراتية الأخرى مثل الثيوفيلين تأثيراً شبيهاً لأنها مثبطات ضعيفة للفسفوديستراز حتى بالجرعات الفعالة في الربو. بينت التقارير عدداً من الوفيات في الفترة المحيطة بالجماع pericotal، عند المرضى الذين يتناولون سيلدينافيل، ولقد عزيت إلى الانخفاض الكبير في ضغط الدم الذي يحدث عند استعمال التترات، وهو ما يعدّ فكماً ironic على عامل يستعمل كخط أولي في خلل الانتعاض الوظيفي dysfunction، والذي طور أصلاً كدواء لمعالجة الذبحة³.

ثلاثي نترات الغليسيريل GLYERYL TRINITRATE (انظر أعلاه أيضاً)

إن ثلاثي نترات الغليسيريل (1879) (ترينترين trintrin، نتروغليسيرين GTN) (عمره النصفى 3 دقائق) هو سائل زيتي غير قابل للاشتعال ينفجر بالارتجاج بقوة أكبر من البارود. ولقد قام الأطباء بمزجه مع مواد خاملة وصنعه على شكل أقراص عديمة الضرر وثابتة إلى حد ما، ولكن الأقراص

³ نوقش بأن الوفيات من السيلدينافيل تعكس على نحو كبير حقيقة استعماله عند المرضى ذوي الاختطار القلبي الوعائي الكبير. ولكن تُظهر المعطيات التالية للتسويق حقيقة أنّ الوفيات بعد أخذ السيلدينافيل من أجل فشل الانتعاض كانت أكبر بمخمين مرة من ألبروستاديل، عامل الخط الأول السابق. يكتب Mitka M 2000 Journal of the American Medical Association 283: 590.

⁴ مفيدة، ولكنها ليست مأمونة دائماً. إن إزالة الرجفان الجذابي paddles مع لطخات التترات يجعل توليفة combination انفجارية، لا تعدّ دائماً موضع اهتمام المريض بامتلاك لطاخة غير مُستحوذة بقدر الإمكان (Canadian Medical Association Journal 1993 148: 790).

التسريب الوريدي من التسرب والالتهاب الوريدي وتطيل بقاء التسريب.

ثنائي نترات إيزوسوربيد Isosorbide dinitrate (Cedocard) عمره النصفى عشرين دقيقة ويستعمل للوقاية من الذبحة الصدرية ومن أجل الفشل القلبي الاحتقاني (أقراص تحت اللسان، أقراص للبلع). تتوافر مستحضرات للإعطاء الوريدي 500 ميكروغرام/ميلي لتر (Isoket). تستعمل في فشل البطين الأيسر والذبحة اللامستقرة.

أحادي النترات إيزوسوربيد Isosorbide mononitrate (Elantan). عمره النصفى 4 ساعات، يستعمل للوقاية من الذبحة (أقراص للبلع). يكون الاستقلاب بالعبور الأولي الكبدي أقل من ثنائي النترات، ولذا يعول على التوافر البيولوجي أكثر.

رباعي نترات خماسي الأيريثريتول Pentaerythritol tetranitrate (peritrate). عمره النصفى 8 ساعات وهو أقل نجاعة من مستقبلي رباعي نترات الأيريثريتول (عمره النصفى 11 ساعة).

مُحَصِّرَات قُنُوت الكَالْسِيُوم

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

يُكْتَنَف الكَالْسِيُوم في بدء تقلص الخلايا العضلية للمساء والخلايا القلبية وانتشار الدفعة القلبية cardiac impulse. لقد وصفت أفعاله على الخلايا القلبية الناعمة والنسج الموصلة في الفصل 24.

خلايا العضلية للمساء الوعائية Vascular smooth

muscle cells. يتطلب تقلص هذه الخلايا تدفق الكالسيوم لداخل الخلية عبر غشاء الخلية. يحدث ذلك عبر القنوات الأيونية ion channels التي تكون نوعية جداً تجاه الكالسيوم وتدعى قنوات الكالسيوم البطيئة slow لتمييز عن القنوات السريعة fast التي تسمح بدخول الصوديوم وخروجه.

يسمح تفعيل قنوات الكالسيوم من خلال جهد الفعل Action potential بدخول الكالسيوم إلى داخل الخلايا. يتبع ذلك أحداث متوالية ينتج عنها تفعيل البروتينات القلوصة، أي الأكتين والميوزين اللذين يقصران اللييفة العضلية ويقلصان

العضلة للمساء. ينطلق الكالسيوم خلال الارتخاء من اللييفة العضلية، ولما كان لا يخزن في الخلية فهو يخرج ثانية عبر القناة. تثبط مُحَصِّرَات قُنُوت الكَالْسِيُوم (تدعى أيضاً دخول الكالسيوم) مرور الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم الغشائية المعتمد على الفولطاج من الصنف L (فتح مديد) في العضلة القلبية والنسج الموصلة والعضلات للمساء الوعائية وتنقص توافر الكالسيوم داخل الخلايا وتسبب ارتخاءً عضلياً⁴.

ثمة ثلاثة أصناف متميزة بنويًا من مُحَصِّرَات قُنُوت الكالسيوم وهي:

- ثنائي هيدروبيريدين dihydropridines (مستحضرات عديدة).
- فينيل أليكلامين phenylalkylamine (ولاسيما الفيراباميل).
- بنزوثيازيبين benzothiazepine (ديلتيازيم).

يمكن شرح الفروق بين التأثيرات السريرية جزئياً، من خلال ارتباطها مع أجزاء متفرقة من قنوات الكالسيوم النمط L (L-type). تعدّ جميع أفراد هذه المجموعة موسعات وعائية ومثلك بعضها فعلاً مؤثراً سلبياً على التقلص العضلي القلبي وعلى الميقاتية عن طريق الخلايا الناعمة وتخدم النسيج الموصل. تنجم المنفعة العلاجية لمُحَصِّرَات الكَالْسِيُوم في فرط ضغط الدم والذبحة على نحو رئيسي عن فعلها كموسعات وعائية. وقد أعطى فعل مُحَصِّرَات الكَالْسِيُوم لثنائي هيدروبيريدين non-dihydropridine دوراً إضافياً كمضادة لاضطراب النظم القلبي الصنف الرابع.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. إنّ مُحَصِّرَات قُنُوت الكَالْسِيُوم ذات امتصاص جيد عموماً من السبيل المعدي المعوي، ويعتمد توافرها البيولوجي المجموعي systemic bioavailability على مدى الاستقلاب بالعبور الأولي في الأمعاء والكبد والذي يختلف بين الأدوية. تخضع جميعها للاستقلاب إلى منتجات أقل فاعلية بالدرجة الأولى

⁴ وُصِف العديد من قنوات الكالسيوم الانتقائية في أنسجة مختلفة، مثلاً N (موجودة في النسيج العصبي) و T (عابرة، توجد في الدماغ والنسيج العصبي والقلبي الوعائي)، تستهدف الأدوية التي نوقشت هنا الانتقائية للقناة L لأهميتها القلبية الوعائية.

الافلات من الإساءة لبعض المرضى، مثل تفاقم فرط ضغط الدم، أو الذبحة عند المرضى الذين يتناولون مُحصرات قنوات الكالسيوم. عُززت المأمونية والنجاعة لهذا الصنف بالموجودات الحديثة لزوج من المقارنات الاستباقية مع خافضات ضغط الدم الأخرى⁶.

التأثير Interactions: التأثير الدوائي عديد جداً. تستقلب الأدوية في هذه المجموعة على نحو شامل عموماً، ولذا ثمة احتطار في تناقص تأثيرها عند مشاركتها مع المحرضات الإنزيمية، مثل الريفامبين Rifampin، ويزداد تأثيرها بمشبطات الإنزيم مثل السيمتدين Cimetidine. تنقص مُحصرات قنوات الكالسيوم بالمقابل التصفية البلازمية للعديد من الأدوية بآليات تتضمن تأجيل تعطيلها الاستقلابي. تكون النتيجة على سبيل المثال بأن الديلتيازيم والفيرااباميل يسببان ازدياداً في التعرض للكربامازيبين، والكينيدين، والاستاتينات، والسيكلوسبورين، والميتوبرولول، والثيوفيلين، ومثبطات البروتياز (HIV). يزيد الفيرااباميل التركيز البلازمي للدجوكسين، وربما من خلال التدخل بإفراغه الصفراوي. قد تفاقم مُحصرات المستقبل β بيتا الأدرينية الإحصار البطيئ الأذني والفشل القلبي. يزيد عصير الغريب فروت Grapefruit juice من التركيز البلازمي لثنائي هيدروبيريدين (عدا الأملوديين) والفيرااباميل.

مُحصرات الكالسيوم الفردية

Individual calcium blockers

نيفيديين Nifedipine (العمر النصف 2 ساعة) وهو النمط البدئي من ثنائي هيدروبيريدين dihydropyridine. يوسع بأسلوب انتقائي الشرايين وبدرجة أقل تأثيراً الأوردة، وهو ذو تأثير سلبي في التقلص القلبي inotropic، وتأثير سلبي في الميقاتية chronotropic أقل من الفيرااباميل. ثمة

بالسيتركروم P-450CYP3A، الذي يشكل مصدراً للتأثير مع الأدوية الأخرى بالتحريض والتشيط الإنزيمي كما كان فعلها ينتهي بالاستقلاب، لذا فإن ضبط الجرعة dose adjustments عند المصابين بعلّة في وظيفة الكلية يكون قليل الأهمية أو غير ضروري.

دواعي الاستعمال Indications for use

- فرط ضغط الدم: أملو ديين، إيزراديين، نيكارديين، نيفيديين، فيرااباميل.
- الذبحة: أملوديين، ديلتيازيم، نيكارديين، فيرااباميل.
- اضطراب نظم القلب: فيرااباميل.
- داء رينر: نيفيديين.
- الوقاية من الضرر العصبي الإقفاري التالي للنزف تحت العنكبوتية: نيموديين.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. قد يحدث الصداع والبيغ flushing والدوخة والخفقان ونقص ضغط الدم أثناء الساعات الأولى من الجرعة حيث يزداد التركيز البلازمي بعد جرعة أولية عالية أو متزايدة بسرعة. قد تتطور أيضاً وذمة oedema الكاحل. وقد ينجم ذلك عن ارتفاع الضغط داخل الشعيرات intracapillary نتيجة للتوسع الانتقائي المحدث بمُحصرات الكالسيوم في الشريينات قبل الشعيرات precapillary. ولذا فالوذمة ليست نتيجة احتباس الصوديوم. لا يمكن تفريجها بالمدر البول ولكنّها تختفي بعد الاستلقاء طول الليل. يمكن أن تخفف الوذمة نظرياً بمشاركة مُحصرات الكالسيوم مع موسع وعائي آخر والذي يكون أكثر فعالية (من مُحصرات الكالسيوم) في ارتخاء الوريدات خلف الشعيرات postcapillary، مثل التترات أو مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE. قد يحدث بطء قلبي واضطراب نظم قلبي. تتضمن التأثيرات المعديّة المعوية حدوث الإمساك والغثيان والقيء والخفقان والنوم lethargy.

ثمة بعض الاهتمام من أن مُحصرات قنوات الكالسيوم الأقصر فعلاً قد تؤثر على نحو ضائر في اختطار احتشاء عضل القلب والموت القلبي. تستند هذه البيّنة على دراسات الحالات والشواهد case control studies التي لا تستطيع

⁶ أثبتت تجارب NORDIL وINSIGHT (Lancet 2000 356: 359 - 372) بأن مُحصر قناة الكالسيوم (ديلتيازيم والنيفيديين على التوالي) يمتلك نجاعة العلاجات القديمة نفسها (المُدرّات البولية و/أو مُحصرات بيتا) في فرط ضغط الدم ولا توجد بيّنة على ازدياد الموت المفاجئ.

أفعالاً سلبية واسعة على التقلص القلبي والميقاتية. يعطى للمصابين ثلاث مرات يومياً كقرصٍ اعتيادي أو مرة واحدة يومياً كمستحضرات ذات إطلاق مستمر. يجب أن لا يعطى للمصابين ببطء قلبي أو إحصار القلب من الدرجة الثانية والثالثة بسبب تأثيراته السلبية على الخلايا الموصلة والتقلصية العضلية القلبية، ويجب أن لا يعطى للمصابين بمتلازمة وولف باركنسون - وايت لتفريغ الرفرفة الأذينية أو الرجفان، يزيد الأميودارون والديجوكسين الإحصار البطني الأذيني. ويزيد الفيراباميل تراكيز الكينيدين البلازمية لذا قد يسبب هذا التأثير نقص ضغط الدم الخطير.

ديلتيازيم Diltiazem (عمره النصفى 5 ساعات)، يعطى ثلاث مرات يومياً أو مرة أو مرتين باليوم، إذا وضع ضمن مستحضر مستمر الإطلاق. يسبب إحماداً عضلياً قلبياً أقل، ويتيح التوصيل البطني الأذيني أكثر من الفيراباميل، ولكن يجب أن لا يستعمل بوجود بطء قلبي أو حصار قلبي من الدرجة الثانية والثالثة، أو بوجود متلازمة العقده الحبيبية المريضة.

إيزراديبين Isradipine (عمره النصفى 8 ساعات) يعطى مرة أو مرتين يومياً (يشبه النيفيديين).

نيكارديبين Nicardipine (عمره النصفى 4 ساعات) يعطى ثلاث مرات يومياً.

النيموديبين Nimodipine يمتلك النيموديبين فعلاً موسعاً وعائياً دماغياً معتدلاً، قد ينجم نقص التروية الدماغية والنزف تحت العنكبوتية جزئياً من التشنج الوعائي. تشير البينة من تجربة سريرية باستعماله بعد النزف تحت العنكبوتية، إذ ينقص من احتشاء الدماغ (الوقوع والانتشار)⁸ على الرغم من أن المنفعة صغيرة، وقد أدى غياب أي بدائل أكثر فعالية إلى الإغطاء الروتينى للنيموديبين (60 ميلي غرام) كل أربع ساعات لجميع المرضى في الأيام الأولى التالية للنزف تحت الجافية. لم تذكر منفعة له في التجارب المشابهة التى تتبع أشكالاً أخرى من السكتة Stroke.

مستحضرات من النيفيديين تعطى بجرعة واحدة يومياً مع ذرى وأغوار **peaks and trough** تركيزية بلازمية صفرى، وقد تنتج التأثيرات الضائرة عن التموج السريع في التراكيز القليلة أيضاً. لقد استعملت طرق مختلفة لتطيل إبقاء الدواء drug delivery وتسهل التكافؤ البيولوجي بين هذه المستحضرات. يجب أن يحدد الذين يصفون الدواء الاسم التجاري الذي يصرف به الدواء. قد تتضمن التأثيرات الضائرة لمُحصرات قنوات الكالسيوم القصيرة المفعول مخاطر تنشيط الجملة الودية في كل مرة تؤخذ فيها الجرعة. يتراوح مجال جرعة النيفيديين ما بين 30 - 90 ميلي غرام يومياً. قد يحدث بالإضافة للتأثيرات الضائرة المذكورة أعلاه، حيث تحدث ضخامة اللثة. قد يؤخذ النيفيديين تحت اللسان عبر عضو الحفظه وعَصِر محتوياتها تحت اللسان. ويبقى الامتصاص في الحقيقة كبيراً من المعدة بعد هذه المناورة. يجب أن لا يستعمل في فرط ضغط الدم الاسعافي لأنه قد يسبب تناقص الضغط الدموي غير المتوقع وأحياناً يسبب نقص التروية الدماغية كثيراً (راجع الفصل 23).

الأملوديبين Amlodipine له عمر نصفى (40 ساعة) يعد كافياً للحصول على نفس المنافع التي لتركبة النيفيديين المديد دون أن يتطلب ذلك تركبة خاصة. إن ترابطه البطئ مع القنوات L- وطول مدة فعله يجعلانه غير ملائم لإنقاص ضغط الدم الإسعافي الذي يحتاج لإحكام الجرعة المتواترة. ومن ناحية أخرى فإن ترك جرعة فائتة missed أحياناً له عواقب قليلة. يختلف الأملوديبين Amlodipine عن جميع ثنائيات الهدروبريدين المدرجة في هذا الفصل بكونه مأمون safe الاستعمال عند المصابين بفشل القلب (دراسة PRAISE)⁷.

الفيراباميل Verapamil (عمره النصفى 4 ساعات) وهو موسع للأوعية مع بعض التأثير الموسع للأوردة ويمتلك أيضاً

⁷ PRAISE = Prospective Randomised Amlodipine Survival Evaluation (see Packer M et al 1996 The effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure New England Journal of Medicine 335: 1107 - 1114)

⁸ Packard J D et al 1989 British Medical Journal 289: 636

تتضمن الأدوية الأخرى الفيلوديدين *felodipine*

Nisoldipine, *Lercanrdipine*, *lacidipine*

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومناهضات

مُسْتَقْبِلَةُ الأنجيوتنسين

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) INHIBITORS AND ANGIOTENSIN (AT) II RECEPTOR ANTAGONISTS

الرينين Renin هو إنزيم ينتج من الكلية استجابة لعدد من العوامل التي تتضمن الفعالية الأدرينية (مستقبلة β_1) ونفاذ الصوديوم. يحول الرنين البروتين السكري الدوراني (مولد الأنجيوتنسين Angiotensinogen) إلى أنجيوتنسين 1 المحتامل بيولوجياً الذي يتبدل بعد ذلك بتوسط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE أو الكينيغاز 2) إلى الأنجيوتنسين 2 وهو المضيق الوعائي المرتفع الفعالية. يترضع الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في السطح اللمعي للخلايا البطانية الشعرية، خاصة في الرئتين، وتوجد أيضاً جمل الرنين - أنجيوتنسين في العديد من الأعضاء، مثل الدماغ والقلب، إذ تكون العلاقة غير محدودة.

يفعل الأنجيوتنسين II على نوعين من المستقبلات المقترنة بالبروتين G-، إذ يحسب غميط أنجيوتنسين AT_1 لجميع الأفعال الكلاسيكية للأنجيوتنسين. تتضمن تنبيه إنتاج الألدوستيرون (الهرمون الحابس للصوديوم) من قشر الكظر إضافة لفعالها المضيق للأوعية. وقد تبين بأن الأنجيوتنسين 2 قد يمتلك تأثيراً هاماً على ضغط الدم. بالإضافة إلى تنبيه نمو الخلايا العضلية الملساء الوعائية والقلبية مما يسهم بذلك في التضخم المترقي لفرط ضغط الدم حالما تبتدئ هذه العملية. يقترن غميط مستقبلية الأنجيوتنسين AT_2 مع تثبيط نمو أو تكاثر العضلات، ولكن يبدو أن أهميته صغيرة في الجهاز القلبي الوعائي عند البالغين. إن التعرف على أن غميط مستقبلية AT_1 هو هدف هام من أجل الأدوية المناهضة للأنجيوتنسين II قد أدى إلى تسميات بديلة مشوشة لهذه الأدوية: وهي إما مُحَصِرَات مستقبلية AT_1 ، أو مناهضات مستقبلية الأنجيوتنسين II (AIIRA).

يعدُّ البراديكينين (موسع الأوعية الداخلي المنشأ الموجود في جدر الأوعية الدموية) ركيزة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

ACE، ويسهم تأييد البراديكينين في الفعل الخافض لضغط الدم لمثبطات ACE عند المرضى المنخفضي الرنين المسبب لفرط ضغط الدم. قد ينبه البراديكينين أو الكينين أو أحد الركائز العصبية neurokinine للـ ACE (مثل المادة P) السعال (أدناه). تختلف مُحَصِرَات AT_1 عن مثبطات ACE بأنها لا تمتلك تأثيراً على البراديكينين ولا تسبب السعال. تكون مُحَصِرَات AT_1 التي تنحصر المستقبلية تماماً ذات فعالية أكبر قليلاً من مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في الوقاية من الأنجيوتنسين II المضيق للأوعية. تعدُّ مثبطات ACE أكثر فعالية في كبت إنتاج الألدوستيرون عند المرضى ذوي الرنين الطبيعي أو المنخفض.

الاستعمالات Uses

فرط ضغط الدم Hypertension. ينتج التأثير الخافض لضغط الدم لمثبطات ACE ومُحَصِرَات مستقبلية AT_1 على نحو أولي من التوسع الوعائي (انقاص المقاومة المحيطية) مع تبدل قليل في نتاج القلب أو في سرعته، قد يزداد جريان الدم الكلوي (مرغوب)، وقد يسهم انخفاض إنتاج الألدوستيرون في الفعل الخافض لضغط الدم لمثبطات ACE. يطاء كلا الصنفين تقدم اعتلال كبيبات الكلى. ومع ذلك فإن المنفعة المديدة من هذه الأدوية في فرط ضغط الدم التي تزيد عن كونها تنقص ضغط الدم فقط تبقى مثيرة للجدل.

تنفع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومُحَصِرَات مستقبلية AT_1 في فرط ضغط الدم عندما يكون ضغط الدم المرتفع ناتجاً عن ازدياد إنتاج الرنين renin (مثل فرط ضغط الدم الوعائي الكلوي). أو المتزامن مع استعمال دواء آخر (مدر للبول أو مُحَصِر للكالسيوم)، إذ يجعل ضغط الدم مُعْتَمِداً على الرنين. قد يكون الانخفاض في ضغط الدم سريعاً خاصة باستعمال مثبطات ACE القصيرة الفعل، ولذا يجب استعمال جرعات أولية منخفضة عند المرضى المعرضين لهذا الاختطار: أي المصابين باختلال الوظيفة الكلوية، أو عندما يشتبه بوجود مرض دماغي وعائي. قد ينصح هؤلاء المرضى بمحذف أي معالجة مرافقة مُدْرَعة للبول لبضعة أيام مثل الجرعة الأولى إذ يزداد التأثير الخافض لفرط ضغط الدم على نحو

السكريين المصابين بفرط ضغط الدم مع اعتلال كلية تدعم استعمال مُحصرات مستقبل AT_1 أكثر من استعمال مثبطات ACE بسبب تأثيرها المحسن للكلية المستقل عن التأثير الخافض لضغط الدم.

احتشاء عضل القلب (Myocardial infarction (MI)
قد يفشل البطين الأيسر فشلاً حاداً بعد الإصابة باحتشاء عضل القلب نتيجة فقد النسيج الوظيفي، أو نتيجة العملية المدبدة لإعادة التشكل remodeling الناجمة عن ضخامة جدار البطين المتندب وترققه. يؤدي الأنجيوتنسين 2 دوراً رئيسياً في هاتين العمليتين وإن إعطاء مثبط ACE بعد احتشاء عضل القلب الواسع ينقص من وقوع الفشل القلبي. يشاهد هذا التأثير عند المرضى الذين لا يوجد لديهم علامات فشل قلبي واضح، ولكنهم يمتلكون بطيناً أيسر ذا كسر قذفي ejection fractions منخفضاً خلال طور النقاهة (3 - 10 أيام) التالية للاحتشاء. تلقى مثل هؤلاء المرضى الكابتوبريل captopril في تجربة SAVE¹¹ فتناقص لديهم فشل القلب المترقي بنسبة 37% بالمتابعة حتى 60 شهراً مقارنة مع الغفل. تضاف منافع تثبيط ACE بعد احتشاء عضل القلب إلى المنافع الممنوحة من أدوية انحلال الخثرة أي الأسبرين ومُحصرات β .

تحذيرات Cautions. ثمة بعض العوائق التي تنطبق على استعمال ACE:

- فشل القلب: قد ينجم نقص الضغط الوخيم عند المرضى الذين يأخذون مُدرات بولية أو المصابين بنقص حجم الدم، أو نقص الصوديوم، أو المسنين أو الذين لديهم علة impairment كلوية أو ضغط دم انقباضي أقل من 100% ميلي لتر زئبق. قد تعطى جرعة اختبار 6.25 ميلي غرام من الكابتوبريل فموياً لأن تأثيرها يدوم 4 - 6 ساعات فقط. إذا

مترق على مدى أسابيع من الإعطاء المستمر (كما في خافضات ضغط الدم الأخرى) وقد تُزاد الجرعة مرة كل أسبوعين.

الفشل القلبي Cardiac failure (راجع الفصل 24).
تمتلك مثبطات ACE فائدة كموسعة للأوعية وكمُدرة موفرة للبول (ولكن ليست بديلة عن المدر البولي) في جميع درجات فشل القلب، وربما ينتج إنقاصها للوفيات في هذه الحالة لكونها موسعة للأوعية فقط، مما لا يفعل الجهاز الودي على نحو انعكاسي. كما جعلت مثبطات ACE علاجاً حاسماً في الفشل القلبي أكثر من فرط ضغط الدم. لم تعد مُحصرات AT_1 تدخل في معالجة فشل القلب. وقد يكون ذلك مسألة زمن، لأن توطيد أدوية جديدة من أجل فشل القلب يقابل بمشكلة إظهار نجاعتها مقابل الخلفية الموجودة للمعالجة بمثبط ACE، إذ إن شاهد الغفل Placebo control لن يعود مقبولاً أخلاقياً ethically.

اعتلال الكلية السكري Diabetic nephropathy. غالباً ما يترافق السكري غمط 1 (المعتمد على الأنسولين) وفرط ضغط الدم عند المصابين باعتلال كلية صريح، ويكون ضغط الدم العدوانسي aggressive أساسياً لابطاء الانحدار العنيد في الوظيفة الكلوية الذي يتبع ذلك. تمتلك مثبطات ACE تأثيراً مُحصناً كلوياً نوعياً renoprotective، وقد يكون ذلك بسبب دور الأنجيوتنسين في سوق driving فرط الترشيح الكبيبي المستبطن عند هؤلاء المرضى⁹. تعد هذه الأدوية الآن خطأً علاجياً أولاً لدى السكريين من النمط 1 مع فرط ضغط الدم، مع أن معظم المرضى سوف يحتاجون لعامل ثانٍ أو ثالث للوصول إلى ضغوط الدم الجديدة المستهدفة، ثمة بيئة أيضاً بأن مثبطات ACE تمتلك تأثيراً موفراً لليلة البروتينية عند السكريين من النمط 1 والذين يكون ضغط دمهم طبيعياً، ولكن من غير الواضح ما إذا كان هذا التأثير يمتد إلى ما بعد التأثير الخافض لضغط الدم¹⁰. ثمة مُعطيات أفضل من أجل

Randomised, placebo - controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet 349: 1787 - 1792.

Swedberg K P et al 1992 New England Journal of Medicine 327: 669 - 667

For review, see: Cooper M E 1998 Pathogenesis prevention⁹ and treatment of diabetic nephropathy. Lancet 352: 213 - 219.

The EUCLID study group 1997 The EUCLID study¹⁰

يجب اجتنابها في المضاعفات الأخرى ولاسيما السعال، والوذمة الوعائية، وهي الأدوية الوحيدة الخافضة لضغط الدم التي لا تسبب تأثيراً جانبياً نموذجياً Typical side effect.

التأثير Interactions. قد ينجم فرط بوتاسيوم الدم عند استعمال المدرات البولية الموفرة potassium - sparing للبوتاسيوم. تنقص التصفية الكلوية لليثيوم مما قد يتبع ذلك تراكيز بلازمية سمية لليثيوم. قد يحدث نقص ضغط الدم الوخيم مع المدرات البولية، ومع الكلوربرومازين والفينوثيازينات الأخرى.

الأدوية الفردية Individual drugs

الكابتوبريل Captopril (Capoten) يمتلك عمراً نصفياً يعادل 2 ساعة ويستقلب جزئياً ويفرغ جزئياً دون تبدل، تكون تأثيراته الضائرة أكثر شيوعاً في حال اختلال وظيفة الكلية؛ يعطى 2 - 3 مرات يومياً. الكابتوبريل هو الأقصر فعلاً بين مثبطات ACE، وهو دواء فعال يحد ذاته ولا يتطلب نزع أسترته بعد الامتصاص.

الإينالابريل Enalapril (Innovace) هو طليعة دوائية (عمرها النصفى 35 ساعة) يتحول إلى إينالابريلات Enalaprilat الفعالة (عمرها النصفى 10 ساعات). يجب إعطاؤها مرتين يومياً حتى تضبط الضغط الدموي على نحو فعال حتى 24 ساعة.

الأدوية الأخرى Other members تتضمن الأدوية الأخرى: *disinopril, imidapril, fosinopril, cilazapril, ramipril, quinapril, perindopril, moexipril*. يمتلك الليزينوبريل من بين هذه الأدوية عمراً نصفياً هامشياً أطول من الإينالابريل، وهذا يبرر شعبية استعماله لمرة واحدة يومياً كمثبط للإنزيم المحوّل للأنتيوتنسين. تمتلك بعض المثبطات الأخرى المددّة التأثير مثل كينابريل *quinapril* و *Ramipril* درجة أعلى أيضاً من الارتباط مع الإنزيم المحوّل للأنتيوتنسين ACE في النسيج الوعائي. ثمة خلاف في الأهمية السريرية لهذه الفروق ولقد أظهرت دراسة Hope (دراسة التقييم الرقائي للنتائج القلبية)

تم تحملها قد يفضل البدء بمثبط ACE المديد بجرعة منخفضة.

- تضيق الشريان الكلوي (الثانوي الجانب أو الوحيد الجانب أو عند الاشتباه بوجود تصلب عصيدي متعمم): فقد يسبب مثبط ACE فشلاً كلياً ويكون استعمالها ممنوعاً.
- التضيق الأهمري: قد يسبب مثبط ACE نقص ضغط الدم المفاجئ الوخيم والاعتماد على الوخامة Severity، يمنع استعمال مثبط ACE على نحو نسبي أو مطلق.
- يمثل الحمل مانعاً للاستعمال (انظر أدناه).
- ربما تحدث الوذمة الوعائية (انظر أدناه).

التأثيرات الضائرة Adverse effects

تسبب مثبطات ACE سعالًا جافاً مستديماً عند حوالي 10 - 15% من المرضى. قلماً يحدث الشرى والوذمة الوعائية (>1 عند كل 100 مريض) وعادة ما تحدث بالأسابيع الأولى من المعالجة. تختلف الوذمة الوعائية من تورم خفيف في اللسان إلى إنسداد رغامي مهدد للحياة، إذ يجب أن يعطى الأدرينالين حقناً تحت الجلد قد يكون أساس هذا التفاعل فارماكولوجياً بدلاً من كونه أرحياً، وينتج عن نقص انقباض البراديكينين.

قد ينجم اختلال وظيفة الكلية عن نقص ضغط الامتلاء الكبيبي، أو نقص ضغط الدم المجموعي، أو التهاب كبيبات الكلية، لذا يجب أن يفحص كرياتينين creatinine البلازما قبل المعالجة وفي أثنائها. قد يتطور نقص صوديوم الدم. ولاسيما عند إعطاء مدر للبول أيضاً. يكون فرط بوتاسيوم الدم هاماً سريرياً (راجع تأثير الألدوستيرون) ومحسوراً عند المصابين بخلل الوظيفة الكلوية. تكون مثبطات الإنزيم المحوّل للأنتيوتنسين سامة للحنين Fetotoxic في الأثلوث الثاني من الحمل، إذ تسبب نقص إرواء الكلية ونقص ضغط الدم وقلة السائل السلوي وموت الجنين. ويحدث أيضاً قلة عدلات neutropenia واعتلال dyserhasias دموي. ذكرت تقارير أخرى تفاعلات تتضمن الطفاح rashes واضطراب المذاق (خلل الذوق) والألم العضلي الهيكلي والبليلة البروتينية، وإصابة كبدية والتهاب بنكرياس.

يمنع استعمال مُحصرات مستقبل AT₁ في الحمل، ولكن

تطبق التحذيرات الموجودة في قائمة استعمال مثبتات ACE أيضاً من أجل مُحصرات مستقبلية الأنجيوتنسين AT₁.

موسعات الأوعية الأخرى Other vasodilators

يعدُّ العديد من الأدوية القديمة موسعات وعائية قوية. ولكن يمنع استعمالها الروتينسي في فرط ضغط الدم بسبب تأثيراتها الضائرة. لا يزال المينوكسيديل Minoxidil والتروبروسيد Nitroprusside يمتلكان بعض دواعي الاستعمال.

المينوكسيديل Minoxidil هو موسع وعائي انتقائي للشريينات أكثر من الأوردة، يشبه الديازوكسيد والهيدرالازين. يفعل من خلال مُستقلِّبه الكيريتي Sulphate كفاتح لقناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP. يعدُّ المينوكسيديل ذا فعالية عالية في فرط ضغط الدم الخفيف. ولكنه يسبب ازدياداً في نتاج القلب. يسبب تسرع القلب واحتباس السوائل وفرط الأشعار hypertrichosis. يكون غر الأشعار معممًا مما يسبب مشكلة تجميلية cosmetic عند النساء، وقد أُستغلَّ كمحلول موضعي لمعالجة الصلع baldness عند الرجال.

نتروبروسيد الصوديوم Sodium nitroprusside يمتلك فعالية عالية كخافض لضغط الدم عندما يعطى وريدياً. غالباً ما يكون تأثيره فورياً immediate ويدوم 1 - 5 دقيقة. لذا يجب أن يعطى بتسريب مضبوط بدقة. يوسع كلا من الشريينات والأوردة، مما قد يسبب وهطاً collapse عند فحوص المريض كما في غايات التنظيف (Toilet purposes)، توجد معارضة تفريغ ودية مع تسرع القلب وتسرع المقاومة Tachyphylaxis تجاه الدواء. ينتهي فعل النتروبروسيد بالاستقلاب ضمن الكريات الحمراء. ينتج عن نقل الإلكترون النوعي من حديد الهيموغلوبين إلى النتروبروسيد تشكل الميثيموغلوبين methemoglobin وجذر النتروبروسيد غير المستقر. يطلق هذا الفصم Break down جذور السيانيد Cyanide القادرة على تثبيط أكسيداز السيتوكروم (وبالتالي التنفس الخلوي). لحسن الحظ، فإن معظم السيانيد المتبقي يكون مرتبطاً مع الكريات الحمراء ولكن ينتشر جزء صغير إلى البلازما ويتحول إلى الثيوسيانات Thiocyanate. لذا تكون مراقبة التراكيز البلازمية

على 9297 مريضاً بأن الرامبيرييل Ramipril ينقص 20 - 30% من معدل الوفيات ومن احتشاء عضل القلب والسكتة في مجال واسع من المرضى ذوي الاختطار العالي الذين لم يعلم بأن لديهم الكسر القذفي منخفض أو أنهم غير مصابين بالفشل القلبي¹². يراعي المؤلفون بأن النتائج قد تفسر كلها بإنقاص ضغط الدم.

اللوسارتان Losartan كان أول مناهضات مستقبلية الأنجيوتنسين AT₁ المرخص من المملكة المتحدة. وهو مُحصر تنافسي مع مُستقلِّب فعال غير تنافسي. يمتلك الدواء عمراً نصفياً قصيراً (2 ساعة) ولكن مُستقلِّبه يمتلك عمراً نصفياً أطول (10 ساعة) حيث يسمح بإعطائه جرعة واحدة يومياً. تتضمن مناهضات مستقبل AT₁ الأخرى المستعملة سريرياً ما يلي: telmsartan, irbesartan, eprosartan, candesartan, valsartan. يظهر بأن هذه الأدوية أكثر فعالية من اللوسارتان التي تستعمل عموماً بتوليفة مع الهيدروكلورثيازيد. كانت هذه المشاركة بدراسة معلّم landmark study أكثر فعالية بحوالي 25% من الأتينولول Atenolol مع الهيدروكلورثيازيد. في الوقاية من السكتة¹³ Stroke.

يعدُّ هذا الصنف من الأدوية جيدة التحمل جداً؛ كانت شواكل profiles تأثيراتها الجانبية في التجارب السريرية غير متميزة وحتى أفضل من الغفل. وعلى خلاف مثبتات ACE فهي لا تسبب السعال، وذات قيمة بديلة عند حوالي 10 - 15% من المرضى الذين لا يستطيعون الاستمرار بمثبتات ACE. لذا تستعمل مناهضات مستقبلية الأنجيوتنسين AT₁ لمعالجة فرط ضغط الدم ولكن دورها في الفشل القلبي أو بعد احتشاء عضل القلب (كما هو دور مثبتات ACE) ما زال قيد التطوير.

¹² Ysuf S, Sleight P, Pogue I et al 2000 Effects of an angiotensin - converting - enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high - risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. New England Journal of Medicine 342: 145 - 53

¹³ ahlof B et al 2002 Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). a randomised trial against atenolol. Lancet 359: 995 - 1010

بالسلفونيل يوريا. يجعل هذا التأثير الديازوكسيد غير ملائم للاستعمال المزمن في فرط ضغط الدم، ولكنه يفيد في معالجة الورم الجزيري insulinoma. يسبب الإعطاء الفموي المديد المشكلة نفسها من نمو الأشعار المشاهدة بالمينوكسيديل (راجع الخاصة فيما بعد).

الهيدرازين Hydralazine يستعمل الهيدرازين الآن في فرط ضغط الدم لمدة طويلة، ولكن قد يمتلك دوراً كموسع وعائي (إضافة للتترات) في فشل القلب. ينقص المقاومة المحيطية عن طريق الإرخاء المباشر للشرينات، مع تأثير مهم على الأوردة. تشترك عموماً جميع موسعات الأوعية الشريانية الفعولة بفعلها الخافض لضغط الدم مع معاوضة مستقبلية الضغط بتوسط تفريغ ودي مما يسبب تسرعاً قلبياً وزديادة في إنتاج القلب. وثمة إطلاق للرينين مع احتباس ثانوي للملح والماء الذي يناهض التأثير الخافض لضغط الدم (وهذا ما يدعى بالتحمل مع الاستعمال المديد). لذا عندما يستعمل الهيدرازين يُشرك مع مُحصر بيتا ومدر بولي. عمره النصفى 1 ساعة.

قد يعطى الهيدرازين 5 - 20 ميلي غرام وريدياً على مدى 20 دقيقة في معظم حالات فرط ضغط الدم الإسعافية (ما عدا أم الدم المسلخة)، وسوف يشاهد التأثير الأعظمي خلال 20 - 10 دقيقة، ويمكن أن يكرر حسب الحاجة وينقل المريض للمعالجة الفسرية خلال يوم أو يومين.

قد يسبب الاستعمال المطول للهيدرازين بجرعة تفوق 50 ميلي غرام/يومياً متلازمة شبيهة بالذئبة، ويشاهد ذلك عند المرضى ذوي النمط الظاهري للأستلة البطيئة. ثمة ثلاثة موسعات وعائية أخرى لها دور خارج فرط ضغط الدم وهي:

نيكورانديل Nicorandil هو موسع وعائي فعال، يمتلك تأثيرين. إذ يعمل مثل التترات nitrate من خلال تفعيل cGMP (انظر أعلاه) ولكنه يفتح أيضاً قناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP، فيسمح بتدفق البوتاسيوم وحلوث فرط استقطاب الغشاء الذي ينقص دخول أيون الكالسيوم ويحرض على الارتخاء العضلي. يستطب استعماله في الذبحة angina، حيث يمتلك نجاعة شبيهة. تُمحصرات بيتا، والتترات ومُحصرات

للتشوسيانات أثناء تسريب التتروبروسيد المطول (أيام) واسمة مفيدة للتسمم الجموعي الوشيك بالسيانيد. قد يكون التسمم واضحاً بصورة حمض acidosis استقلابي مترق، أو يتظاهر هذيان أو أعراض ذهانية. يعتقد بأن الأشخاص المصابين بالتسمم تنبعث منهم رائحة اللوز المر المميز لسيانيد الهيدروجين. يجب أن لا يسرب التتروبروسيد بدون المراقبة الدقيقة لتوصيات المنتج والاحتياطات. قد يكون من المأمون خارج الوحدات الاختصاصية اختيار دواء مألوف أكثر.

يستعمل التتروبروسيد في فرط ضغط الدم الإسعافي وفشل القلب الحرون refractory ولضبط نقص سكر الدم في الجراحة. قد يُسرب¹⁴ 0.3 - 1.0 ميكروغرام/كيلو غرام/دقيقة وربما يضبط ضغط الدم بحوالي 0.5 - 6.0 ميكرو غرام/كيلو غرام/دقيقة. تعدّ المراقبة الصارمة لضغط الدم إلزامية. عادة ما تستكمل بمراقبة مباشرة لضغط الدم الشرياني، قد يدل معدل التسريب كل 5 - 10/دقيقة.

ديازوكسيد Diazoxide هو مركب كيميائي ثيازيدي ولكن لا يمتلك تأثيراً كبيراً مدرّاً للبول، يسبب كما في موسعات الأوعية الشريانية الأخرى الفعولة احتباساً للماء والملح. ينقص المقاومة الوعائية المحيطية من خلال تفعيل قناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP (مثل nicorandil و minoxidil) مع تأثير قليل على الأوردة. عمره النصفى حوالي 36 ساعة. استعمال الديازوكسيد على نحو رئيسي في معالجة فرط ضغط الدم الوخيم. يحدث التأثير الأعظمي بعد بُلعة bolus وريدية (I.v.bolus) خلال 5 دقائق وتلوم حتى 4 ساعات على الأقل. وقد عرف الآن أن أخطار نقص ضغط الدم المفرط يرجع على المنفعة وقلماً يستعمل الديازوكسيد إسعافياً.

يسبب الديازوكسيد فرط سكر الدم لأنه يبنه قناة البوتاسيوم في الخلايا الجزيرية البنكرياسية التي تحصر

¹⁴ يسبب الضوء تفكك التتروغليسرين في محلوله solution، لذا يجب أن تُحضر المحاليل طازجة وتُحصن مباشرة بغطاء مُعتم مثل رقاقة معدنية. يبدو المحلول الطارج بلون بني faint brown colour، إذا كان اللون بني بشدة فيجب رمي الدواء.

قنوات الكالسيوم. يعطى فموياً وهو بديل عن التترات عندما يحدث التحمل تجاه التترات أو بديل عن الأصناف الأخرى عندما يمنع استعمالها في الربو أو فشل القلب. تتشابه التأثيرات الضائرة للنيكورانديل مع التترات إذ يسبب صداعاً (35%) عند المرضى. يعد الدواء المضاد للذبحة الوحيد الذي أوضحت تجربة واحدة فقط منفعة حول النتيجة¹⁵ السابقة الذكر.

البابافيرين Papaverine هو أحد القلوانيات الموجودة في الأفيون، ولكن ليس له علاقة بنبوية مع المورفين. يثبط الفسفوديستراز وأما فعله الرئيسي فهو إرخاء العضلات الملساء في أنحاء الجسم، ولاسيما في الجهاز الوعائي. يحقن أحياناً في الباحة area موضعياً عندما يكون التوسع الوعائي مرغوباً، ولاسيما داخل الشرايين والأوردة وحوها للتفريغ عن التشنج خلال الجراحة الوعائية حيث يبدأ بتسريه وريدياً.

ألبروستاديل Alprostadil هو شكل ثابت من البروستاغلاندين E₁. يكون فعالاً في خلل الانتعاض الوظيفي النفسي المنشأ والاعتلال العصبي القضيبي وذلك بحقنه مباشرة داخل الجسم (راجع الفصل 26). ويستعمل وريدياً ليصون maintain سالكية القناة الشريانية عند الوليد المصاب بمعرض قلبي خلقي.

موسعات الأوعية في فشل القلب (راجع الفصل 24)

Vasodilators in heart failure

موسعات الأوعية في امراض الأوعية المحيطية

Vasodilators in peripheral vascular disease

الغاية هي إحداث توسع شريسي محيطي دون التزامن مع هبوط هام في ضغط الدم، وسوف ينتج عن ذلك زيادة جريان الدم للأطراف. تكون الأدوية على نحو طبيعي أنفع عند المرضى الذين ينقص لديهم جريان الدم نتيجة تشنج الأوعية (ظاهرة رينو) من المصابين بنقص جريان الدم الناتج عن

¹⁵ دراسة تأثير النيكورانديل في الذبحة (IONA)، كانت تجربة مزدوجة التعمية، ومُعشاة، ذات شاهد-عُفِّل أجريت في المملكة المتحدة حيث أعطى المصابون بالذبحة المستقرة stable angina ذرو الاستطار العالي الغفل أو النيكورانديل 10 - 20 ميلي غرام. بمتابعة المرضى لمدة 1.6 سنة وسطيّاً، عانى المرضى المعالجون بالغفل على نحو هام من المتلازمة التاجية coronary syndrome أو الوفاة (15.5% مقابل 13.1%، p = 0.01).

تبدلات انسدادية عضوية الذي قد يجعل التوسع كاستجابة للأدوية مستحيلاً (تصلب شرياني، عرج متقطع، داء بورغر). تزيد الموسعات المحيطية مثل نافتيندورفوريل *naftidurfuryl* (Praxilene) وبنتركسيفيلين *(pentoxifylline)* (trental) *oxpentifylline* جريان الدم الجلدي أكثر من العضلات وقد استعملت بنجاح في معالجة قرحات الساق الوريدية (الدوالي والرضحية).

العرج المتقطع Intermittent claudication يتوجب على المرضى إيقاف التدخين والحفاظ على المشي مثل القيام بأجراء التمارين المتاحة بحسب قدرتهم. يجب معالجة عوامل الاختطار الأخرى بشدة خاصة فرط شحميات الدم، ويجب أن يعطى المرضى الأسبرين Aspirine 75 - 150 ميلي غرام يومياً كعامل مضاد للصفائح. ينتهي معظم المصابين بالعرج المتقطع إلى المرض الإقفاري أو المرض الدماغي الوعائي، ولذا يجب أن يكون الغرض الرئيسي من المعالجة هو الوقاية من هذه النتائج. ينبغي تجريب نافتيندورفوريل أو البنتركسيفيلين ولكن يجب أن تسحب إذا لم تنفع في بضعة أسابيع. يمتلك النافتيندورفوريل *Naftidurfuryl* عدة أفعال. ويصنف كمعزّاز استقلابي إذ يفعل إنزيم نازعة الهيدروجين سكسينات *succinate* *dehydrogenase*، فيزيد إمداد ATP وينقص مستويات اللاكتات في العضلات. يمحصر أيضاً مستقبلات 5HT₂ ويثبط تضيق الأوعية المعرض بالسيروتونين ويثبط تكلس الصفائح. ويعتقد بأن البنتركسيفيلين يحسن إمداد الأكسجين للنسيج الإقفاري فيحسن من قابلية تغير شكل الكرية الحمراء وينقص من لزوجة الدم، وينتج ذلك جزئياً عن إنقاص فيبرينوجين البلازما. لا يمتلك هذان الدواءان فعلاً موسعاً وعائياً مباشراً بينما يستعمل الدواء الثالث أي اينترزيتول *nicotinate*، inositol في العرج المتقطع. تعدّ البينة على المنفعة المفضلة أقوى بالدوائين الأوليين إذ قدم تحليل ميتا للمعطيات بعض النجاعة المبيّنة (ازدياد مسافة المشي). تعمل معظم موسعات الأوعية انتقائياً على الأوعية الدموية السليمة مسببة سرقة الدم steal من الأوعية المصابة بالعضيدة.

يحدث المعص الليلي *night cramps* في هذا المرض،

ويمتلك الكينيدين سمعة ماثرة للجدل في الوقاية منها. أظهرت نتائج تحليل ميتا meta-analysis لستة تجارب مزدوجة التعمية حول المعص الليلي (ليس من الضروري ترابطه مع مرض وعائي محيطي) بأن العدد، وليس وخامة النوب وحدها، قد نقص بالجرعة ذات التوقيت الليلي¹⁶ night - time dose. قد لا تشاهد المنفعة حتى بعد مضي عدة أسابيع (راجع التيكلويدين).

ظاهرة رينو Raynaud's phenomenon قد يساعد النيفيدين في معالجة هذه الظاهرة وكذلك الريزيرين reserpine (مُحصر لمستقبل ألفا الأدرينية بجرعات المنخفضة) ويستحق بالحقيقة محاولة التطبيق الموضعي لثلاثي نترات الغليسيريل كموسع وعائي في الحالات المقاومة. يبدو أن الإنالابريل Enalapril ناجع قليلاً (مثبط ACE) في الحالات الوخيمة خاصة عند المصابين بالتهرق، قد تتحسن الأعراض مع الموسع الوعائي الداخلي المنشأ بروتاسايكلين protacycline (ايوبروستينول Epoprostenol) بالتسريب المتقطع على مدى عدة ساعات.

تفانم مُحصرات المستقبل β الأدرينية مرض الأوعية المحيطية وظاهرة رينو بإنقاصها الإرواء الدوراني الذي يكون منقوصاً مسبقاً. ولا يساعد الانتقال إلى مُحصرات β_1 الانتقائية لأن التأثيرات الضائرة تنتج عن نقص نتاج القلب بدلاً من تضيق الأوعية المعرض لمستقبل ألفا دون مقابلة.

الأدوية المُحصرة للمستقبل الأدرينية

Adrenoceptor blocking drugs

تنافس الأدوية المُحصرة للمستقبل الأدرينية في احتلال المستقبل الأدرينية مع الأدرينالين (أينيفرين epinephrine) والنورأدرينالين (النوريبينفرين) (والأمينات الأخرى المحاكية للودي) سواء انطلقت من الجسم أم حقنت به؛ يُناهض الأدرينالين والنورأدرينالين الدورانيين بسهولة أكبر مما هو في

تأثيرات تنبيه العصب أدرينالي الفعل.

ثمة صنفان رئيسيان من المستقبلات الأدرينية ألفا وبيتا راجع (الجدول 1.22) من أجل تفاصيل تأثيرات المستقبل.

الأدوية المُحصرة للمستقبل ألفا الأدرينية

α -Adrenoceptor blocking drugs

ثمة مُيطان رئيسيان من مستقبل ألفا، محددان بالألفة النسبية للأدوية التي تشغلها:

- مستقبلات α_1 الكلاسيكية في العضو المستقل (خلف المشبك)، تتواسط تضيق الأوعية.
- مستقبلات α_2 الموجودة في بعض الأنسجة المستقلة (خلف المشبك) وفي النهاية العصبية (قبل المشبك). تتواسط المستقبلات قبل المشبك (مستقبلات ذاتية Autoreceptorss) إنقاص إطلاق الناقل الكيميائي (نورأدرينالين)، أي، تقدم ضبطاً بالارتجاع السلبي negative feedback لإطلاق الناقل. وهي موجودة أيضاً في الجهاز العصبي المركزي.

كان الجيل الأول من مُحصرات المستقبل ألفا غير انتقائية nonselective، يحصر كلاً من المستقبلات α_1 و α_2 . وعندما ينهض الأشخاص الذين يتناولون هذا الدواء من وضعية الاستلقاء إلى الوضعية المنتصبة أو يقومون بالتمارين يتفعل الجهاز الودي فيزيولوجياً (عن طريق مستقبلات الضغط baroreceptors). إن تأثير α_1 المضيق للأوعية (يصون ضغط الدم) يُحصَر بالدواء وأن فشل هذه الاستجابة يجعل الجهاز الودي مفعلاً أكثر ويحرر الناقل العصبي أكثر وأكثر. هذه الزيادة في الناقل transmitter ستخفض على نحو طبيعي بالارتجاع السلبي عن طريق مستقبلات α_2 الذاتية؛ لكن هذا سٌحصَر أيضاً.

لا تُحصَر مستقبلات β الأدرينية ويكون هناك إطلاق زائد للناقل في النهايات الأدرينية التي تفعل عليها، مسببة تسرعاً قلبياً قد يكون غير سار لذلك لا تُستعمل مُحصرات المستقبل ألفا وحدها في فرط ضغط الدم.

إن مُحصر المستقبل α_1 الأدريني الذي يوفر spare مستقبل α_2 يكون أنفع في فرط ضغط الدم لأنه يحافظ على

¹⁶ Man - Son - Hing M, Wells G1995 Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal cramps in elderly people British Medical Journal 310: 13 - 17

الأدرينية التي توصف مرة واحدة يومياً. يكون تأثير الجرعة الأولى أيضاً أقل وضوحاً، ومع ذلك لا يزال ينصح المرضى بالبدء بجرعة أخفض من تلك المستعملة في الصيانة. فهي ملائمة على سبيل المثال للوصف 1 ميلي غرام يومياً، ن زاد بعد أسبوع إلى أسبوعين دون تكرار قياس ضغط الدم في هذه المرحلة. يمكن البدء بمسحدرات بطيئة الإطلاق Cardura XL كجرعة صائنة 4 ميلي غرام يومياً.

تتضمن مُحصرات ألفا الأخرى ألفوزوسين *alfuzosin*، والتيرازوسين *Terazosin*.

إندورامين Indoramin هو أقدم مُحصر لألفا-1، يفيد قليلاً كخافض لضغط الدم، ولكنه لا يزال يستعمل من أجل أعراض البروستات¹⁷. يؤخذ 2 - 3 مرات يومياً.

فينتولامين phentolamine هو مُحصر لمستقبل ألفا الأدرينية غير انتقائي، يعطى وريدياً لتأثيره المختصر في نوب فرط ضغط الدم الأدرينسي، كما في القوائم pheochromocytoma أو التأثير المحاكى للودي لمثبط أكسيداز أحادي الأمين (MAOI). يمتلك بالإضافة لحصره المستقبل ألفا أنفعلاً كموسع وعائي مباشر ويؤثر في التقلص القلبي أيضاً. تكون الجرعة في نوب فرط ضغط الدم 2 - 5 ميلي غرام وريدياً، تكرر عند الضرورة (دقائق إلى ساعات). يفضل استعماله كاستيبار تشخيصي في ورم القواتم، فقطع عندما تكون القياسات الكيميائية الحيوية غير عملية ولكن لا يعمل عليه كثيراً.

فينوكسي بنزامين phenoxybenzamine هو دواء مُحصر للمستقبل ألفا غير انتقائي متعذر العكس، قد تدوم تأثيراته لمدة يومين أو أطول، لذا يجب أن تزداد جرعته اليومية ببطء. ويستحيل معاكسة التأثيرات الدوائية بافراز النورأدرينالين (نورأبينفرين)، أو الأدوية المحاكية للودي لأن التأثيرات تكون منيعة مما يجعله مفضلاً كمُحصر للمستقبل

تثبيط الارتجاع السلبسي لإطلاق النورأدرينالين. (أقل إحداثاً لتسرع القلب ونقص الضغط الدموي الوضعي وفي التمرين)، ويعد البرازوسين prazosin مثلاً على الدواء. راجع استعماله في ضخامة البروستاتة.

استعمالات الأدوية المحصورة للمستقبل الأدرينية
• فرط ضغط الدم: - الأساسي: - دوكسازوسين، - لايبنتولول.
• ورم القواتم : فينوكسي بنزامين، فينتولامين.
• مرض الأوعية المحيطية. ضخامة البروستاتة الحميدة (ترخي المحفظة العضلية الملساء التي تسهم في احتباس البول).

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تتناقض المنفعة العلاجية في البروستاتة مع التأثير الضائر لسلس التبول عند النساء. تتضمن التأثيرات الضائرة الأخرى لإحصار المستقبل α الأدرينية، نقص ضغط الدم الوضعي، والحشو الأنفي nasal stuffiness، والصلابة العينية الحمراء red sclerae، ويحدث عند الذكور فشل الدفق. وقد ذكرت التأثيرات الخاصة بكل دواء لاحقاً.

ملاحظات حول الأدوية الفردية

Notes on individual drugs

برازوسين Prazosin. يحصر البرازوسين مستقبلات α_1 خلف المشبكية، ولكن لا يحصر المستقبلات α_2 الذاتية قبل المشبكية. يمتلك تأثيراً ضائراً من الجرعة الأولى فقد تسبب الجرعة الأولى، خلال ساعتين (نادراً بعد الجرعة الثانية) نقصاً كافياً في الضغط الشرياني ليسبب فقدان الوعي لذا يجب أن تكون الجرعة الأولى صغيرة (0.5 ميلي غرام) وتعطى قبل الذهاب للسرير. يعني ذلك ترك هذا الدواء بسبب تأثيره الجانبي وقصر مدة فعله (عمره النصفى 3 ساعات) واستعمال أدوية جديدة مديدة الفعل.

دوكسازوسين Doxazosin استعمل الدوكسازوسين (عمره النصفى 8 ساعات) كأول مُحصر ملائم للمستقبل ألفا

¹⁷ قد يكون تفعيل المنعكس الرودي، بقدر نقص ضغط الدم نفسه، الذي يسبب المضكلات. بذل العديد من أطباء القلب cardiologists مجهوداً لكافة الذبحة angina عند المرضى المسنين المكرويين sabotaged عندما زار المريض طبيب الجهاز البولي بسبب الأعراض البولية البروستاتية، عولج بأحد محصرات ألفا -1 وهي إحدى الأدوية الحديثة الأكثر قدرة.

ألفا في معالجة ورم القواتم.

ولا بد كإجراء حكيم من ملاحظة تأثيرات اختبار الجرعة الوحيدة عن قرب قبل البدء بالإعطاء المنتظم.

قد تحدث عسرة الهضم والغثيان بالمعالجة الغموية التي تفضل أن تعطى مع الطعام.

ثيموكسامين (Thymoxamine (moxisylyte وهو مُحصر غير انتقائي يستعمل في ظاهرة رينو كاستطباب وحيد. **لابيتالول (labetalol has both** يمتلك اللابيتالول أفعالاً مُحصرة لمستقبلات ألفا وبيتا وينجم ذلك عن المُصاوغات Isomers المختلفة (راجع مُحصر مستقبلية B). كما يعدُّ مستحضره القابل للحقن قيماً في معالجة فرط ضغط الدم الإسعافي.

قلوانيات الأروغوت Ergot alkaloids هي قلوانيات طبيعية ذات فعالية مُحصرة للمستقبلية ألفا الأدرينية وهي أيضاً ذات قدرة ناهضة agonist للمستقبلية ألفا الأدرينية فهي مثلاً ناهضة جزئية تحجب الفعل الأخير الموسع للأوعية الذي يميز الأدوية المُحصرة للمستقبلية ألفا الأدرينية.

الكلوبرومازين Chlorpromazine يمتلك العديد من الأفعال إذ يُحصر المستقبلية ألفا الأدرينية بدرجة ضئيلة، ولكنها تكفي لحفض ضغط الدم ويفيد سريراً لمعالجة الجرعة المفرطة من الأمفيتامين.

الأدوية المُحصرة للمستقبلية β الأدرينية

β - ADRENOCEPTOR BLOCKING DRUGS

الأفعال Actions

تُحصر هذه الأدوية انتقائياً تأثيرات المستقبلية β الأدرينية للنورأدرينالين (نورأبينفرين) والأدرينالين (أبينفرين). قد تكون مناهضات صرفة أو قد تمتلك بعض النشاط الناهض agonist الإضافي (عندما توصف كناهضات جزئية).

سرعة القلب الداخلية المنشأ: يعجل النشاط الودي القلب (غير المستقبلية β_1 الأدرينية) ويبطئ النشاط اللاودي القلب (غير المستقبلات M_2 المسكارينية). إذا تم إحصار الودي واللاودي الذين يسوقان drive القلب بأسلوب متواقت مُحصر المستقبلية β الأدرينية مع الأنروبين، فسوف يضرب

القلب تحت تأثير سرعة القلب الداخلية المنشأ. تكون سرعة القلب الداخلية المنشأ عادة حوالي 100/دقيقة، بمقابل السرعة المعتادة 80 دقيقة، إذ تكون في الحالة الطبيعية سيادة مبهمية لا ودية تنقص مع العمر.

تعتمد التأثيرات المحصرة للمستقبلات الأدرينية بيتا على مقدار التوتر الودي الموجود، إن التأثير الرئيسي القلبي الذي ينجم عن انخفاض السَّوق الودي sympathetic drive هو كما يلي:

- تلقائية مُحترَلة (سرعة القلب).
- قلوصة قلبية مُحترَلة (معدل ارتفاع الضغط في البطين).
- إفراز رينين مُحترَلة من الجهاز المجاور للكبيبات في قشر الكلية.

يسبب تناقص سرعة القلب تراجعاً في نتاج القلب وانخفاضاً في الاستهلاك القلبي للأوكسجين. تعدُّ النتائج أوضح بالاستجابة للتمرين بالمقارنة مع الراحة. تميل المقاومة الوعائية المحيطية للارتفاع بالإعطاء الحاد لمُحصر مستقبلية β الأدرينية النقي (مع النشاط المحاكي للودي الداخلي المنشأ أو بدونه). قد يكون ذلك استجابة انعكاسية لإنقاص نتاج القلب، ولكن أيضاً لأن التأثيرات المُحصرة لمستقبلية ألفا الأدرينية (المضيقية للأوعية) لم تعد تقابل جزئياً partially opposed بتأثيرات المستقبلية β_2 الأدرينية (الموسعة)، مما ينتج عنه تناقص الجريان المحيطي. تعود المقاومة المحيطية بالاستعمال المزمّن للمستويات قبل العلاجية أو أدنى قليلاً، وتختلف بحسب وجود النشاط المحاكي للودي الداخلي المنشأ ISA أو غيابه. ولكن يبقى جريان الدم المحيطي ناقصاً. قد تنتج برودة الأطراف التي كثيراً ما تحدث بالمعالجة المزمّنة عن نقصان نتاج القلب ونقصان جريان الدم المحيطي بدلاً من حصر المستقبلات (β_2) الموسعة المحيطية.

قد ينقص جريان الدم الكبدي بحوالي 30% الذي يطيل بدوره من العمر النصفى $t_{1/2}$ للأعضاء الذوابة بالشحم التي يعتمد استقلالها على الجريان الدموي (مثل تلك المواد التي تستقلب على نحو شامل بالاستقلاب بالعبور الأولي وتعتمد فعلياً على سرعة إنباء الدم للكبد)، والتي تتضمن

انتقائية مستقبلية بيتا الأدرينية

β - adrenoceptor selectivity

تمتلك بعض مُحصرات بيتا β ألفة عالية تجاه مستقبلات β_1 القلبية أكثر من مستقبلات β_2 القلبية والحيطية (راجع الجدول 1.23). إن النسبة الكمية من الدواء المطلوبة لحصر النميطين Subtypes من المستقبلية تعبر عن انتقائية Selectivity الدواء (راجع الملاحظة في (الجدول 1.22) بخصوص شروط استعمال β_1 الانتقائية والانتقائية القلبية). وأما السؤال فهو هل تشكل هذه الفروق الانتقائية وغير الانتقائية مُحصرات بيتا ميزات سريرية. تعد مُحصرات β_1 أقل من الناحية النظرية في التسبب بالتضييق القصبي ولكن تتوفر في الممارسة بعض مُحصرات β_1 ذات الانتقائية الكافية الموصى باستعمالها بسلام في الربو. قد يستثنى الميزوبرولول misoprolol والنيفولول nebivolol التي يمكن استعمالها بجرعات منخفضة عند المصابين بالربو الخفيف والذين تكون دواعي استعمال مُحصر β لديهم قوية. وقد لا نجد معطيات مقبولة وأمنة لدعم هذا الاستعمال. ويكون الاستعمال العملي التطبيقي الرئيسي لمُحصرات β_1 الانتقائية هو عند السكريين إذ تتواسط مستقبلات β_2 أعراض نقص سكر الدم وتعاكس تنظيم الاستجابات الاستقلالية التي تعكس نقص سكر الدم.

تمتلك بعض مُحصرات β (مناهضات) فعلاً ناهضاً agonist أيضاً أو نشاطاً ودياً داخلي المنشأ ISA أي توجد ناهضات جزئية partial agonists. تسبب هذه العوامل انخفاضاً في سرعة القلب في أثناء الراحة أقل من تلك التي تحدث بالمناهضات النقية ولذا قد تكون أقل فعالية في الذبحة الصدرية الوخيمة التي يكون فيها لإنقاص سرعة القلب أهمية خاصة. ثمة انخفاض أيضاً في إنتاج القلب، وقد يعاني بعض المرضى من برودة أطراف مزعجة. قد يسوء العرج المتقطع بمحصر β سواء أكانت ذات تأثير ناهض جزئي أم لم تكن. قد يُؤثر كلا الصنفين من الدواء فشلاً قلبياً ولا يوجد فرق هام يمكن أن يتوقع إذ يمتلك المصابون بالفشل القلبي مسبقاً سوقاً ودياً عالياً (لاحظ أنه يمكن استعمال محصر β لمعالجة فشل القلب).

البروبرانولول ذاته، والليغوكاين lignocaine (الليدوكاين lidocaine) الذي يعول عليه بالاستعمال المتزامن من أجل اضطراب النظم القلبي.

التأثيرات Effects

يبدأ الضغط بالانخفاض خلال ساعات من بدء المعالجة. مُحصر بيتا، وتبقى الآلية غير محددة، وقد يعكس اتساق الاستجابة الخافضة لضغط الدم في الأنماط المختلفة من فرط ضغط الدم إسهام آليات مختلفة. تكون مُحصرات بيتا أكثر فعالية عند المرضى الذين يستجيبون أيضاً لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE، تحصر مُحصرات بيتا إفراز الرنين الذي ربما يكون السبب الرئيسي لإنقاص ضغط الدم. قد يزيد مُحصر بيتا من إفراز الببتيد المدر للصوديوم كمساهم إضافي بحوالي 2 - 3 أضعاف. تحدث معظم التأثيرات على ضغط الدم بسرعة (ساعات، أيام) ولكن غالباً ما يحدث تناقص أكثر اعتدالاً على مدى عدة أسابيع.

تكون الميزة الهامة لمُحصر بيتا في فرط ضغط الدم بأن الإجهادات الفيزيولوجية مثل التمرين، والوضعية القائمة upright posture وحرارة البيئة العالية لاتترافق مع نقص ضغط الدم بينما يحدث ذلك بالعوامل التي تتداخل مع الآليات الاستتبابية homeostatic بتوسط المستقبلية ألفا الأدرينية. يقي حصر بيتا الآليات المضيق لمستقبلية ألفا التلاؤمية الضرورية سالمة.

يبدو من الرؤية الأولى أن التأثيرات القلبية قد تكون من المساوي بدلاً من أن تكون من الميزات، وتتناقص بالفعل القدرة العظمى على التمرين. ولكن يمتلك القلب مدحراً وظيفياً كبيراً عكوساً، وما يميز استعمالها الخصائص المرغوبة في: الذبحة وفشل القلب غير المحرض. لقد أصبحت مُحصرات بيتا ممارسة روتينية وطيدة في فشل القلب الخفيف إلى المتوسط. ولكن يحدث فشل القلب الناتج عن الدواء عند المرضى مع تناقص خطير في المدخّر القلبي.

راجع الفصل 24 من أجل التأثير على تركيز بوتاسيوم البلازما.

الجدول 1.23: الأدوية المحصورة لمستقبلات β الأدرينية: الخصائص في الجرعات العلاجية.			
الدواء	تأثير ناهض جزئي (تأثير محاكي للودي داخلي المنشأ)	تأثير مثبت للغشاء (تأثير شبيه بالكينيدين)	
القسم الأول: حصار غير انتقائي (β ₂ + β ₁)			
المجموعة I: أوكسي برينولول oxyproprenolol	+	+	
المجموعة II: بروبرانولول propranolol	-	+	
المجموعة III: بندولول pindolol	+	-	
المجموعة IV: سوتالول sotalol	{	-	
تيمولول timolol			
نادولول nadolol			
القسم الثاني: حصار ² انتقائي لبيتا ¹ -1 (القلبية)			
المجموعة I: أسيبوتولول Acebutolol	+	+	
المجموعة III: إزمولول Esmolol	+		
المجموعة IV: أتينولول Atenolol			
بيزوبرولول bisoprolol			
ميتوبرولول Metoprolol	{	-	
نبيفولول Nebivolol			
بيتاكسولول Betaxolol			
سيليبولول ³ Celiprolol			
القسم الثالث: حصار ألفا ¹ + حصار B غير انتقائي			
المجموعة II: كارفيدولول carvedilol	-	+	
المجموعة IV: لابيتالول ³ labetalol	-	-	

¹ راجع (الجدول 1.22) المتعلق باستعمال مصطلح الانتقائية القلبية. لاحظ: أن العوامل المحيطة hybrid agents تمتلك إحصاراً للمستقبلات بيتا بالإضافة إلى تطوير توسع الأوعية ليس له علاقة مع المستقبلات الأدرينية، فمثلاً يطلق النيفولول Nebivolol أكسيد النتريك.

² تعد الأدوية الانتقائية لبيتا¹ -1 (النيفولول Nebivolol) ذات فعالية أكثر بحوالي 300 مرة تجاه مستقبلات بيتا¹ مقارنة مع مستقبلات بيتا² -2. تعني الانتقائية بالحقيقة بأنه يتطلب أكثر من 300 مرة من محصر مستقبلات بيتا¹ -1 لتحصيل حصار مستقبل بيتا² -2 نفسه. لذا عندما تزداد الجرعة (تركيزها عند المستقبلات) فإن المنفعة من الانتقائية تفقد تدريجياً.

³ يمتلك السيليبولول Celiprolol واللابتالول labetalol نشاطاً جزئياً كناهضين انتقائيين لبيتا² -2.

لا يرجح أن يؤدي السحب المفاجئ إلى تأثير ارتدادي إذا كان محصر β يمتلك فعلاً ناهضاً جزئياً، إذ قد نجد تنظيمًا أعلى Up-regulation أقل للمستقبلات، كما يحدث بالاستعمال المطول لمحصر المستقبلات.

glaucoma (يستعمل التيمولول على العين ولا يمتلك هذا الفعل)، أو إذا أعطيت بجرعة مفرطة. يطول ارتخاء نفضة الكاحل ankle jerk بحصار مستقبلات β_2 الأدرينية التي قد تكون مضللة عند الاعتماد على هذا المنعكس في التشخيص والتدبير العلاجي لقصور الدرقية.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

إن التركيز البلازمي لمحصر المستقبلات β الأدرينية له علاقة

تمتلك بعض محصرات بيتا تأثيراً مثبتاً للغشاء (تأثير شبيه بالكينيدين أو بالمخدر الموضعي). وتعد هذه الخاصة غير هامة سريرياً، ويستثنى من ذلك العوامل التي تمتلك فعلاً مخدراً للعين (غير مرغوب) إذا طبقت موضعياً من أجل الزرق

معقدة مع تأثيره لعدة أسباب. إذ عادة ما تطبق حرائك المرتبة الأولى *First - order Kinetics* لإزالة الدواء من البلازما، ولكن انحطاط إحصار المستقبل يكون من المرتبة صفر - *Zero order*. إن التطبيق العملي هام إذ ينخفض التركيز البلازمي 50% خلال 4 ساعات من إعطاء البروبرانولول 20 ميلي غرام وريدياً، ولكن إحصار المستقبل (الذي يقاس بتسرع القلب المحرض بالتمرين) ينخفض 35% فقط، إن العلاقة بين تركيز الدواء الأم *parent drug* في البلازما وتأثيره غامض إذا كانت المستقبلات الفعالة دوائياً موجودة أيضاً، وكذلك فإن بعض مُحصرات بيتا الذواب بالشحم خاصة التيمولول *Timolol*، قد لا يعكس عمرها النصفى البلازمي مدة حصار β إذ يبقى الدواء مرتبطاً مع النسيج بالقرب من المستقبل ويكون التركيز البلازمي مهملاً.

يمكن إعطاء معظم مُحصرات المستقبل بيتا الأدرينية فموياً مرة واحدة يومياً إما بمسحوظات اعتيادية أو بمسحوظات ذات تحرر مستمر *sustained released* لأن العمر النصفى للتأثير الديناميكي الدوائي يزيد عن العمر النصفى الإطراحي للمادة الأم في الدم.

العوامل الذواب بالشحم Lipid - soluble كثيراً ما تُستقلب (هيدروكسيلات، متقارنة) إلى مواد ذواب بالماء إذ يمكن أن تطرح من الكلية. يخضع التركيز البلازمي للأدوية إلى استقلاب كبدي كبير بالمرور الأولي الذي يختلف كثيراً بين الأشخاص (حتى 20 ضعف) لأن العملية ذاتها تعتمد على عاملين متغيرين كثيراً وهما: سرعة الامتصاص وجريان الدم الكبدى، ويشكل الأخير عاملاً محدود السرعة.

تعبّر العوامل الذواب بالشحم بأغشية الخلية بسهولة ولذا فهي تمتلك حجم توزع ظاهري كبير، وهي تدخل بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي، فمثلاً يصل البروبرانولول *Propranolol* إلى تراكيز في الدماغ أكثر بعشرين مرة من الأتينولول *Atenolol* الذواب بالماء.

العوامل الذواب بالماء Water - soluble تُظهر تراكيز بلازمية منبئة أكثر لأنها تخضع بدرجة أقل للاستقلاب الكبدى وتفرغ دون تبدل من الكلية، لذا تطول أعمارها النصفية في

فشل الكلية، فمثلاً يزداد العمر النصفى للأتينولول من 7 إلى 24 ساعة. ويفضل عدم إعطاء المصابين بمرض كلوي أدوية (من أي نوع) تمتلك أعماراً نصفية طويلة والتي ينتهي فعلها بإطراحها كلوياً. تتوزع العوامل الذواب بالماء بدرجة أقل وقد تمتلك تأثيرات أقل وقوعاً كالتسي تعزى إلى نفوذيتها إلى الجهاز العصبي المركزي مثل الكوابيس *nightmares*.

- العوامل الأكثر ذوباناً بالشحم هي: البروبرانولول، الميتوبرولول، الأوكسبرينولول، اللابيتالول.
- العوامل الأقل ذوباناً بالشحم (ذواب بالماء) هي: الأتينولول، السوتالول، النادولول.
- بقية العوامل هي متوسطة.

تصنيف الأدوية المُحصرة للمستقبل β الأدرينية

Classification of β -adrenoceptor blocking drugs

- اعتماداً على الحرائك الدوائية: ذواب بالشحم، ذواب بالماء، راجع ما سبق.
- اعتماداً على الديناميكية الدوائية (الجدول 1.23) تمتلك خصائص المشاركة (فعل ناهض جزئي وفعل مثبت للغشاء) أهمية سريرية صغرى بالنسبة للأدوية الحالية بالجرعات الاعتيادية المستعملة، وقد تكون غير هامة في أكثر الحالات. ولكن ينبغي معرفتها عندما تكون هامة وقد ييسر ذلك بتطورات مستقبلية.

تشمل مُحصرات¹⁸ المستقبل بيتا الأدرينية غير الموجودة في قائمة الجدول 1.23:

- غير انتقائية *bufuralol, carteolol*.
- انتقائية لمستقبل β_1 : *esmolol, betaxolol* (فعل قصير جداً: دقائق).
- حصار المستقبلين بيتا وألفا: *bucindolol*.

استعمالات الأدوية المُحصرة للمستقبل بيتا الأدرينية

Uses of β -adrenoceptor blocking drugs

الاستعمالات القلبية الوعائية Cardiovascular uses

النذجة الصادرة (ينقص حصار بيتا عمل القلب واستهلاك الأكسجين).

¹⁸ يتوافر أكثر من 40 مُحصر حول العالم.

فرط ضغط الدم (ينقص حصار بيتا إفراز الرينين ونتاج القلب): وثمة تداخل قليل مع المنعكسات الاستجابية.

اضطراب النظم التسرعي القلبي: ينقص حصار بيتا سوق drive نواظم القلب: قد تكون الخصائص الفرعية ذات علاقة كذلك (راجع الجدول 1.24).

احتشاء عضل القلب ومُحصرات المستقبل بيتا الأدرينية. ثمة طرزان من الاستعمال بحيث تنقص معدل الوفيات الحادة وتقي من النكس: الذي يدعى التأثير المحسن للقلب cardioprotective.

• الاستعمال المبكر خلال 6 ساعات (أو على الأغلب 12 ساعة) من البدء (وريدياً حتى 25 ساعة ثم فمواً 3 - 4 أسابيع). تتوضح المنفعة فقط بالأتينولول. لا يكون نقص عمل القلب أقل تواتراً ربما بسبب عدم حصر مستقبل β_2 بالأتينولول. أما المنفعة القصوى فتكون خلال 24 ساعة الأولى وكذلك يبقى معدل الوفيات أخفض حتى لسنة واحدة. تتضمن موانع الاستعمال المبكر بطء القلب ($<55/$ دقيقة). نقص ضغط الدم الانقباضي (>90 ميلي متر زئبقي) وفشل البطين الأيسر. قد يعطى المريض الذي يأخذ مسبقاً مُحصر β جرعات إضافية.

• الاستعمال المتأخر للوقاية الثانوية من احتشاء آخر لعضل قلب myocardial infarction. يبدأ بالدواء ما بين 4 أيام و4 أسابيع بعد بدء الاحتشاء ويستمر على الأقل حتى عامين.

• اختيار الدواء: يجب أن يكون العامل مناهضاً نقياً أي بدون أي نشاط محاكي للودي داخلي المنشأ ISA.

تسلخ الأهر وبعد النسرف تحت العنكبوتية: بإنقاص قوة القذف الانقباضي systolic ejection (القلوصية) وسرعته، وإنقاص ضغط الدم.

انسداد التدفق البطيني: عند حدوث نشاط ودي مع وجود شدوذات تشريحية مثل رباعية فالو (النوب الزرقاء cyanotic attacks) والضحامة والتضييق تحت الأهر (الذبحة) وبعض حالات الداء الصمامي المترالي mitral valve.

فرط ضغط الدم البابي الكبدي ونسرف دوالي المريء: تنقص الضغط البابي (راجع الفصل 33).

فشل القلب (راجع الفصل 25). توجد الآن بينة واضحة من التحارب. الاستباقية prospective trials بأن حصار بيتا يخفف وفيات المصابين بكل درجات فشل القلب المعتدل. تدعم المعطيات استعمال مُحصرات بيتا غير الانتقائية (كارفيدولول carvedilol، مُحصر ألفا أيضاً) والانتقائية لبيتا (ميتوبرولول وبيزوبرولول). تزيد البقيا الناجمة عن مضطربات ACE بالمقارنة مع الغفل. لا تزال التأثيرات السلبية في التقلص العضلي هامة، إذ تكون جرعة البدء منخفضة (مثلاً 1.25 bisoprolol ميلي غرام مرة يومياً أو 3.625 carvedilol ميلي غرام مرتين يومياً) وقد تتحمل فقط مع إضافة معالجة مضادة لفشل القلب مثل المدر البولي.

الاستعمالات الصماوية Endocrine uses فرط الدرقية:

ينقص حصار بيتا من الأعراض المزعجة لنشاط الودي المفرط، وقد نجد تأثيراً على استقلاب الثيروكسين (الإزالة المحيطية اليود من T_4 إلى T_3)، يفضل عامل غير انتقائي مثل البروبرانولول ليناهض التأثيرات القلبية (β_1 و β_2) والرُعاش (β_2).

ورم القواتم Phaeochromocytoma: إن حصار التأثيرات الناهضة β (β -agonists) للكاتيكولامينات الجائلة دائماً بتوليفة مع حصر كاف للمستقبل ألفا الأدرينية. يتطلب فقط جرعات صغيرة من مُحصر β .

استعمالات أخرى

• الجهاز العصبي المركزي

القلق مع الأعراض الجسدية (حصار غير انتقائي لبيتا قد يكون أكثر فعالية من حصار β_1 الانتقائي).
الحماية من الشقيقة، بعض حالات الرعاش الأساسي.
أعراض السحب الحاد للكحول والأفيون.

• العيون:

الزرق Glaucoma: (levobu-, betaxolol, carteolol, timolol, nolol قطرات عينية) تفعل هذه الأدوية بتبديل إنتاج الخلط المائي وتدفعه.

التأثيرات الضائرة الناتجة عن حصار المستقبلات β الأدرينية Adverse reactions due to β -adrenoceptor blockade

يحدث تضيق قضيبي (مستقبلات β_2) كما هو متوقع، خاصة عند المصابين بالربو (حتى عند الذين يستعملون قطرات عينية فقد تكون مميته¹⁹). يزداد لدى المسنين المصابين بالتهاب قصبات مزمن التضيق القضيبي تدريجياً على مدى أسابيع (حتى بالقطرات العينية). ببساطة يكون الاختطار أكبر بالعوامل غير الانتقائية، ولكن الأدوية الانتقائية لمستقبلات β_1 هي ليست انتقائية بيتا-1 فقط وقد تُورث الربو.

قد يزداد فشل القلب إذا كان نتاج القلب يعتمد على السوق drive الودي (ولكن يمكن أن يُدخل حصار β بجرعة قليلة جداً لمعالجة فشل القلب). قد تكون درجة حصار القلب خطيرة جداً.

قد يحدث عجز عن أداء التمارين الشديدة نتيجة الفشل في الجهاز القلبي الوعائي بالاستجابة للسوق الودي.

قد ينقص ضغط الدم عندما يعطى الدواء بعد احتشاء عضل القلب.

قد يحدث فرط ضغط الدم عندما يسمح حصار مستقبلات β بعدم معاكسة التأثيرات ألفا الموجودة مسبقاً مثل ورم القواتم Phaeochromocytoma.

يؤدي إنقاص جريان الدم المحيطي، خاصة في الأعضاء غير

الانتقائية، لبرودة الأطراف والذي قلما يكون وخيماً بما يكفي ليسبب النخر، وقد يصبح العرج المقطع أكثر سوءاً.

يؤدي إنقاص جريان الدم للكبد والكليتين لإنقاص الاستقلاب والاطراح الصفراوي للأدوية، ويعول على أهميته بوجود مرض كبدى أو كلوي.

نقص سكر الدم، خاصة بالأدوية غير الانتقائية التي تحصر مستقبلات β_2 ، ولاسيماً عند السكرين بعد التمارين الشديدة، وينجم ذلك عن اختلال الآلية الاستجابية بتوسط عصبي ودي طبيعي للمحافظة على غلوكوز الدم، إذ يتأخر الشفاء من نقص سكر الدم العلاجي المنشأ. ولما كانت مستقبلات ألفا الأدرينية لا تحصر، فقد يحدث فرط ضغط الدم (الذي قد يكون وخيماً)، عندما تنفرغ الجملة العصبية الودية في محاولة لمعكسة نقص سكر الدم. بالإضافة لعدم حدوث أعراض نقص سكر الدم الذي يحدثه الودي (قلق، خفقان)، ولكن يحدث التعرض بتواسط لا ودي. وقد يفقد المرضى الأعراض التحذيرية لنقص سكر الدم وينزلقون في غيبوبة. تفضل الأدوية الانتقائية لبيتا-1 عند المصابين بالسكري.

بروتينات البلازما الشحمية: ينخفض البروتين الشحمي المرتفع الكثافة HDL ويرتفع ثلاثي الغليسريد خلال حصار β المزمّن بالعوامل غير الانتقائية. تمتلك العوامل الانتقائية لبيتا-1 (β_1) تأثيراً إيجابياً أقل. ينبغي للمصابين بفرط شحميات الدم عموماً الذين يحتاجون لمُحصر بيتا أن يتلقوا مُحصر β_1 الانتقائي.

من غير المعتاد التداخل مع الوظيفة الجنسية ولم يدعم ذلك عموماً بالتجارب المُفَل ذات الشواهد.

يمكن أن يكون السحب المفاجئ خطيراً في الذبحة الصدرية وبعد احتشاء عضل القلب ويجب أن يكون السحب تدريجياً فمثلاً تنقص الجرعة تدريجياً ويستمر هذا لبضعة أيام. ان وجود ظاهرة السحب لمُحصر بيتا هو منار للحدل، ولكن ربما ينجم عن التنظيم الأعلى لمستقبلات β_2 . لا ينصح على وجه الخصوص بالبدء بمُحصر لألفا في الزمن نفسه عند سحب مُحصر بيتا عند المصابين بمرض القلب الإقفاري، إذ يسبب مُحصر بيتا تنشيط منعكس الجملة الودية. يبدو أن ظاهرة

¹⁹ جمعت مريضة عمرها 36 عاماً مصابة بالربو من الصيدلية الكلوروفينامين chlorphenamine لنفسها والأوكسي بريترول oxyprenolol لصديقتها. أخذت قرص الأوكسي بريترول خطأ. بدأ لديها أزيز خلال ساعة واحدة وساء بسرعة، عانت من الاختلاج، ومن توقف التنفس والرجفان البطيني. عولجت بتهوية ذات ضغط إيجابي (حتى 11 ساعة) والسالبوتامول والأمينوفيلين والهيدروكورتيزون وريدباً. وبقيت على قيد الحياة (مجلة Thorax 35: 160). يرصد هنا ربط سطحي logie أو بالأحرى فارماكولوجي Pharmacological بين استعمال التيمول timolol قطرة عينية واختطار الربو. ينبغي للدواء الذي يعطى موضعياً أن يكون عالي الفعالية، يعنى ذلك أنه يتم تحصيل نصف الاستجابة العظمى بكمية مادية صغيرة من الدواء (لذا يعطى موضعياً). تُحدد فعالية المناهضة تجاه المستقبل على نحو رئيسي بألفتها affinity تجاه المستقبل، التي تعكس بدورها كمية بقاء الجزئية مرتبطة مع المستقبل - يعبر عنه تقنياً بمعدل ثابتة التفارق dissociation rate constant. وهذا يفسر لماذا يمكن لقطرة واحدة من التيمول في القنية الدمعية (عند المريض الخطأ) أن تقتل!

ذلك ونادراً ما يشته بهما، وتوصف فقط عندما تكون منافع استعمالها تفوق على الاحتطار المنخفض جداً وأما آلية هذه المتلازمة فهي مجهولة.

الجرعة المفرطة Overdose

تسبب الجرعة المفرطة بما فيها التسمم الذاتي، بطلاً قلياً، وإحصاراً وفشلاً قلياً منخفض التاج ويمكن أن يترقى ذلك وتحصل صدمة قلبية المنشأ، ربما يحدث الموت بالعوامل التي تمتلك فعلاً مثبتاً للغشاء (راجع الجدول 1.23). قد يكون التضيق القضيبي وخيماً وحتى مميتاً عند المصابين بمرض قضيبي تشنجي. قد يحدث فقد الوعي بالعوامل الذوابة بالدسم التي تنفذ إلى الجهاز العصبي المركزي. سوف يدوم حصار المستقبلات طالما وجد الدواء في البلازما.

تتضمن المعالجة الرشيدة Rational treatment ما يلي:

- الأتروپين Atropine (1 - 2 ملي غرام وريدياً كجرعات 2 - 1 بلعة) للتخلص من النشاط المبهمي الذي يسهم في ببطء القلب. قد يتطلب معظم المرضى إنظاماً قلياً cardiac pacing.
- غلوكاغون Glucagon. الذي يمتلك فعلاً مؤثراً في التقلص العضلي وفي الميقاتية مستقلاً عن مستقبل بيتا الأدرينية (بجرعة 50 - 150 ميكرو غرام/كيلو غرام بمحلول غلوكوز 5% وريدياً، يكرر عند الضرورة) يستعمل في البداية في الحالات الوخيمة (استطباب غير مرخص).
- إذا لم تحصل استجابة، تستعمل ناهضة لمستقبل بيتا الأدرينية مثل الأيزوبرينالين حقناً أو تسريباً وريدياً (4 ميكروغرام/دقيقة، تزداد بفترات 1 - 3 دقيقة حتى تصبح سرعة القلب 50 - 70 ضربة/دقيقة).
- قد نحتاج في التسمم الوخيم إلى جرعة عالية ومطولة لقهر surmount الحصار التنافسي²¹.
- يمكن استعمال محاكيات الودي الأخرى كمنصبحة استشارية

سحب مُحصر β أقل شيوعاً بالناهضات الجزئية وأشيع بالناهضات الانتقائية لبيتا-1 ويكون فرط ضغط الدم الارتدادي غير هام.

التأثيرات الضائرة التي لا تنجم بالتأكيد عن حصار

المستقبل بيتا الأدرينية

Adverse reactions not certainly due to β -adrenoceptor

تتضمن فقدان العافية عموماً، والسيقان المرهقة، والتعب، والاكتئاب، واضطراب النوم الذي يتضمن الأرق والشعور بالضعف والانزعاج الهضمي والأطفاح.

تحدث المتلازمة العينية المخاطية الجلدية بالاستعمال المزمن للبراكتولول Practolol (متروك الآن) وأحياناً بعد توقف الاستعمال²⁰. لا تسبب الأدوية الأخرى ذلك أو قلما تسبب

²⁰ تم تطوير البراكتولول practololo وفق المعايير العلمية العليا الحالية، سوق بالبدية (1970) كمُحصر انتقائي قلبي، بعد مراجعة مستقلة من قبل الهيئة التنظيمية للدواء في المملكة المتحدة. ويبدو أن ذلك قد تم على نحو جيد لحوالي 4 سنوات (لوحظت أطفاح جلدية) حيث تراكم مع الزمن عند 200000 مريض عانوا من الدواء، ثم كتب مدير البحث Research director المطور للصناعة "جاءت صاعقة من السماء" "Came a bolt from the blue" وتعلمنا بأن الدواء يستطيع أن ينتج عند عدد صغير من المرضى متلازمة عينية جداً، قد تتضمن الجلد، والعينين، والأذن الداخلية والجوف الصفاقي، والرئتين أيضاً (المتلازمة العينية المخاطية الجلدية). قد يكون السبب المحتمل عملية مناعية إذ إن أقلية صغرى من المرضى يتعرضون لذلك، لا نستطيع القول بالمعلومات الموجودة أنها لن تحدث ثانية بدواء آخر. لقد تم تمييز الدواء الذي يسبب هذه المتلازمة الغريبة من قبل طبيب عيون يقظ كان يدير عيادة خاصة لأمراض العين الخارجية. إذ أدرك ذلك فجأة في عام 1974 عندما شاهد مريض يشتكون من جفاف العينين مع ملامح غير معتادة. لقد كان الضرر أمام العين الممرضة مع الأحفان المفتوحة وقد كان في البداية ضمن البحوث المحصنة بالأحفان (تبدلات الأوعية الدموية مع حوول وتقرن في المنتحمة). ولوحظ بأن المرضى كانوا يتناولون البراكتولول. جرى تحديد المتلازمة عماماً، كما سبق. وأصيب بعض المرضى بالعمى وبعضهم تطلب الجراحة من أجل الاضطراب الصفاقي وتوفي بعضهم نتيجة لذلك.

تم تقيد استعمال الدواء حقناً إسعافياً في اضطرابات التَظْم القلبية، وهو متروك الآن حتى من أجل هذا الاستعمال.

اعترف مطورو هذا الدواء developers بالمسؤولية الأخلاقية (غير القانونية) للأذى والألم ودفع تعويض للمرضى المصابين. لم يكون مهملين لأن العلم الحالي لم يقدم احتمالاً للتكهّن بهذا التأثير. ولم يقدم القانون أي

مسؤولية صارمة أو تعويضاً عن الخطأ (راجع الفصل 1).

²¹ مثلاً، يسرب 115 ميلي غرام من الإيزوبرينالين isoprenaline على مدى 65 ساعة لمعالجة الحالة الواحدة. Lagerfelt J et al 1976 Acta Medica Scandinavica 199: 517.

توهن معظم غالبية مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDS التأثير المضاد لاضطراب النظم لمُحصرات بيتا (ولكن ربما ليس Atenolol) الذي يفترض أن ينجم عن تثبيط تشكل البروستاغلاندينات الكلوية الموسعة للأوعية المؤدية لاحتباس الماء.

تؤيد مُحصرات المستقبل β الأدرينية تأثير الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم على نحو خاص، إذ تزيد من سرعة القلب كجزء من الاستجابة الاستجابية (مُحصرات قنوات الكالسيوم ومُحصرات المستقبل ألفا الأدرينية).

تؤيد مُحصرات المستقبل β غير الانتقائية نقص سكر الدم الناجم عن الأنسولين والسلفونيل يوريا.

الحمل pregnancy

تستعمل العوامل المُحصرة للمستقبل β الأدرينية في فرط ضغط الدم أثناء الحمل، الذي يتضمن مُقدمات الارتعاج pre-eclampsia. تصل الأدوية الذوابة بالشحم والذوابة بالماء إلى الجنين وقد تسبب بطأً قلياً ونقص سكر الدم عند الوليد. لا تعدُّ مُحصرات β ماسخة في الحمل.

ملاحظات على بعض مُحصرات مستقبل بيتا الأدرينية

الفردية

Notes on some individual β -adrenoceptor blockers

البروبرانولول Propranolol يتوافر كدواء معياري (مرتين أو ثلاث مرات يومياً) ومتوافر كمستحضرات ذات إطلاق مستمر (مرة يومياً). يجب أن يسبق بالأثروبين (1 - 2 ميلي غرام وريدياً) عندما يعطى وريدياً (1 ميلي غرام/دقيقة لمدة دقيقة واحدة، تكرر كل دقيقتين حتى 10 ميلي غرام) من أجل اضطراب النظم القلبي، أو التسمم الدرقي للوقاية من بقاء القلب المفرط، وقد يحدث نقص ضغط الدم.

الأتينولول Atenolol يمتلك الأتينولول انتقائية لكل من β_1 و β_2 تعادل 15:1. كثيراً ما يستعمل لمعالجة الذبحة الصدرية وفرط ضغط الدم، بجرعة 25 - 100 ميلي غرام فمويماً مرة واحدة يومياً. همه نزعة في الماضي لاستعماله بجرعات أعلى من الضرورية. عندما أدخل الأتينولول، كان يعتقد أنه لا يحتاج إلى مجال للجرعة dose - ranging على خلاف البروبرانولول،

بحسب أفعال ناهض المستقبل المرغوب (α , β_1 , β_2) الملائمة للحالة السريرية، مثلاً: دوبوتامين dobutamine، دوبامين Dopamine، دوبيكسامين dopexamine، نورأدرينالين، أدرينالين.

• قد يستعمل للتضييق القضيبي السالبوتامول، أما الأمينوفيلين فيمتلك أفعالاً مؤثرة في التقلص القلبي وموسعة قضيبة ويجب اعطاؤه وريدياً ببطء شديد لاجتناب نقص ضغط الدم الذي يورثه.

يمكن أن نحتاج للمعالجة لعدة أيام. ولا يحدث الموت إذا قمنا بالمعالجة مباشرة.

التأثرات Interaction

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic. تقدم العوامل المُستقبلة في الكبد تراكيز بلازمية عالية عندما يُثبط الاستقلاب الكبدي بدواء آخر، مثل السيميتيدين Cimetidine المضاف. تعزز المحرضات الإنزيمية استقلاب هذا الصنف من مُحصرات بيتا، وجريان الدم الكبدي (تخفيض نتاج القلب)، وتنفص استقلاب مُحصرات بيتا والأدوية الأخرى التي تعتمد في اطراحها الاستقلابي على معدل الإبقاء إلى الكبد مثل اللغنونكاين (ليدوكاين) والكلوربرومازين.

الديناميكا الدوائية Pharmacodynamic. يزداد التأثير على ضغط الدم بوساطة محاكيات الودي التي تمتلك أفعالاً ناهضة للمستقبل ألفا وبيتا عندما تُحصر المستقبلات β مما يسبب تضيقاً وعائياً بتواسط المستقبل ألفا غير المقابلة (قد يسبب الأدرينالين المضاف إلى المخدر الموضعي فرط ضغط الدم). ربما يتعزز التأثير الراجع للضغط نتيجة السحب المفاجئ للكلونيدين Clonidine. تتعزز تأثيرات الأدوية الأخرى المضادة لاضطراب النظم القلبية مثل نقص ضغط الدم، وبقاء القلب، وإحصار القلب. تشكل توليفة الفيراباميل Verapamil (وريدياً) خطراً بوجود الخلل الوظيفي في العقدة الأذينية البطينية أو في البطين الأيسر لأن الدواء أي الفيراباميل يمتلك تأثيرات سلبية مؤثرة في التقلص العضلي والميقاتية أكثر من باقي مُحصرات أقمية الكالسيوم.

ولكن كان ذلك لأن الجرعة الأولية كانت بالأصل على قمة منحى الاستجابة - الجرعة. يفرغ حوالي 90% من الدواء من الكلية، لذا يجب إنقاص الجرعة في حال اختلال الوظيفة الكلوية إلى 50 ميلي غرام يومياً، مثلاً عندما تكون سرعة الترشيح الكيبيسي 15 - 35 ميلي لتر/دقيقة، أما عمره النصفى فهو 7 ساعات.

بيزوبرولول Bisoprolol يكون أكثر انتقائية لبيتا-1 من الأتئينولول (النسبة 1:50). وهو عامل ذواب نسبياً في الشحم، وعمره النصفى (11 ساعة) وهو أحد أطول مُحصرات بيتا، ولا يوجد مجال واسع لمتطلبات الجرعة المشاهدة بالبروبرانولول. وكما في الأتئينولول، يستحق البدء بجرعة منخفضة 5 ميلي غرام لاجتناب التسبب بإرهاق غير ضروري، خاصة عند محاولة الحصول على المنفعة القصوى من انتقائيته. لا نحتاج لتبديل الجرعات عندما تنقص وظيفة الكبد أو الكلية.

نيبيفولول Nebivolol يشبه البيزوبرولول بمعنى ألفته للشحم وعمره النصفى (10 ساعات) ولكنه أكثر انتقائية لبيتا-1 (β_1) (نسبة 1:30). يكون ملمحه الفريد بأنه موسع وعائي مباشر (ينتج ذلك عن مصاوغه الأيمن للراسيمات racemate، يمتلك المصاوغ فعلاً مناهضاً لبيتا-1 (β_1) يظهر أن الآلية تكون عبر تفعيل المباشر لأكسيد النتريك الذي ينتج من البطانة الوعائية.

الإحصار الدوائي المشترك للمستقبلات ألفا وبيتا-1 الأدرينية Combined β_1 and α -adrenoceptor blocking drugs

لابيتالول Labetalol هو مزيج راسيمي، يُحصر أحد المصاوغين المستقبلات β الأدرينية (غير انتقائي)، ويُحصر المصاوغ الآخر المستقبلات ألفا الأدرينية؛ يؤدي تأثيرهما المزدوج على الأوعية الدموية إلى تصغير التضيق الوعائي المميز لحصار بيتا غير الانتقائي، وتشبه النتيجة من حيث الغايات العملية استعمال مُحصر β الانتقائي لبيتا-1 (β_1) (راجع الجدول 1.23). يعدّ اللابيتالول أقل فعالية من الأدوية مثل الأتئينولول أو البيزوبرولول في المعالجة الروتينية لفرط ضغط الدم، ولكنه يفيد في بعض الاستطابات النوعية.

تُحصر مستقبلات β أكثر بحوالي 4 - 10 مرات من حصار المستقبلات ألفا، ويختلف هذا بالجرعة وطريقة الإعطاء. يفيد اللابيتالول عندما يعطى حقناً في الإنقاص العاجل لضغط الدم. قد تنخفض مُحصرات بيتا الاعتيادية ضغط الدم ببطء شديد، بسبب تنبيه منعكس مستقبلات - ألفا غير المحصورة الذي يقابل انخفاض ضغط الدم.

يكون إنقاص ضغط الدم التدريجي مرغوباً عند معظم المرضى وحتى المصابين بفرط ضغط الدم الوخيم لاجتناب اختطار نقص انسياب الدم الدماغى أو الكلوي، ولكن بوجود تسليخ الأوعية الكبيرة أو ما يلازمهما فلا بد أن يكون التأثير الخافض لضغط الدم سريعاً.

يحدث نقص ضغط الدم الوضعى (الذي يحدث بحصار مستقبلات ألفا) في بدء المعالجة، ويحدث إذا ازدادت الجرعة بسرعة كبيرة. لكن يكون مكون مستقبلات β بالمعالجة المزمنة هو المسؤول الرئيسى عن التأثير الخافض لضغط الدم، وهذا ليس مشكلة.

ينقص اللابيتالول فرط ضغط الدم كاستجابة مُحدثة لهزة الجماع orgasm عند النساء.

يكون العمر النصفى لللابيتالول 4 ساعات. يستقلب كثيراً في المرور الكبدي الأولي. يجب أخذ الدواء 3 مرات يومياً بجرعة 100 - 400 ميلي غرام ثلاث مرات يومياً.

يكون الضبط الإسعافى لفرط ضغط الدم الوخيم بالتدبير الأفضل هو البدء بتسريب اللابيتالول 1 ميلي غرام/دقيقة، وبعابر بفترات كل نصف ساعة. يوقف التسريب عندما يضبط ضغط الدم، ويعاد مراراً عندما يتطلب ذلك حتى تُدخل المعالجة الفموية بنجاح.

أدوية إحصار مستقبلات السيروتونين + إحصار المستقبلات

ألفا الأدرينية

Serotonin (5-HT) receptor + α -adrenoceptor blocking drugs

كيتانسيرين Ketanserin يظهر أن الكيتانسيرين تفعل بالأساس على حصار المستقبلات المضيق للأوعية السيروتونية (غيط $5HT_2$). وتمتلك أيضاً نشاطاً مُحصرًا للمستقبلات ألفا الأدرينية (تكون ألفتها لكلا المستقبلين 1:15). يشرح الأخير

الجفن في الانسداد الدرقي لتأثيره التحميلي. تتضمن الأدوية الأخرى من هذه المجموعة الديبريزوكين debrisoquine والبيثانيدين bethanidine. يستعمل الميتايدوبنزيل غوانيدين metaiodobenzylguanidine (MIBG) تشخيصياً كعنصر موسوم باليود المشع، لتحديد الأورام الأليف الكروم (ولاسيما ورم القواتم phaeochromocytoma) إذ يتراكم الدواء في هذا الصنف.

نفاد الناقل المخزون (النورأدرينالين)

DEPLETION OF STORED TRANSMITTER (NORADRENALINE)

ريزيربين Reserpine هو قلواني من جنس نبات الراوفولفية Rauwolfia، استعمل قديماً في الطب في جنوب آسيا من أجل الجنون، استعمل الريزيربين حديثاً على نحو واسع في الطب النفسي ولكنه ترك الآن. يستنفد الريزيربين النورأدرينالين من الأعصاب الأدرينية المفعول بمحصر خزن الأمين ضمن الحويصلات الموجودة في النهاية العصبية، منقصاً بذلك من إمكانية إطلاق المخازن للناقل. ينجم فعله الخافض لضغط الدم على نحو رئيسي عن فعله المحيطي، ولكنه يدخل إلى الجهاز العصبي المركزي ويستنفد أيضاً مخازن الكاتيكولامينات؛ وهذا يشرح التأثيرات الجانبية من التهذؤ والاكتئاب والباركنسونية (خارج السبيل الهرمي) التي يمكن أن ترافق استعماله. يدوم تأثيره على مخازن الكاتيكولامينات من أيام إلى أسابيع بعد سحبه.

يملك الريزيربين أهمية في الاستعمال البيطري للوقاية من الموت عند ذكور الديك الرومي المنزلي، الذي يعود إلى أم دم أمهرية مسلحة ناجمة عن فرط ضغط الدم الميت. والذي يسبب خسائر اقتصادية كبيرة. ينقص إضافة الريزيربين إلى ماء شرب الديك الرومي المنزلي من ضغط الدم لديه ويحافظ على حياته دون الاستشاشة الطبيعية الملحوظة على نحو معتدل. تُحصرات المستقبل β الأدرينية²².

²² مؤتمر conference حول استعمال السيرباسيل serpasil كعامل مهدئ عند الحيوانات وطمر الدواجن في كلية الزراعة عام 1959 في جامعة ولاية Rutgers، في الولايات الأمريكية المتحدة. يملك الديك الرومي البري

فعلها الخافض لضغط الدم واستعمالها في داء رينو. وهي غير متاحة في العديد من البلاد ولا تقدم ميزات عن مُحصرات ألفا النقية مثل الديازوكسيد.

السيروتونين Serotonin (5-) هيدروكسي تريتامين (5-HT) يجري تخليقه في الخلايا المعوية enterochromaffine، المتوافرة كثيراً في الأمعاء ويؤخذ معظمها إلى الصفائح الدموية. يمتلك تأثيرات معقدة على الجهاز القلبي الوعائي، ويتفاوت ذلك بحسب السرير الوعائي vascular bed وحالته الفيزيولوجية؛ يقبض عموماً الشريينات والأوردة ويحرض تكس الصفائح الدموية؛ ينه العضلات الملساء المعوية والقصية. تفرز الأورام السرطانية السيروتونين وقد ينفع معالجة الأعراض بمناهضات السيروتونين مثل سيبروهيبتادين Cyproheptadine، أو ميثيسرجيد Methysergide، وأحياناً أوكترئوتيد octreotide (راجع الفهرس). السيروتونين هو الناقل العصبي في الدماغ.

النهاية العصبية الودية المحيطية

Peripheral sympathetic nerve terminal

أدوية إحصار العصبون أدريني المفعول

ADRENERGIC NEURON BLOCKING DRUGS

تصل أدوية إحصار العصبون الأدريني المفعول إلى النهايات العصبية الأدرينية انتقائياً بآلية فاعلة active، تحتاج للطاقة، وبآلية المضخة الأمينية التي يمكن إشباعها (النورأدرينالين) (قبط -1). تتراكم في حويصلات الخزن النورأدرينالية إذ يمكن أن تنطلق استجابة للدفعات العصبية، وتنقص من إطلاق النورأدرينالين وتنقص جميع الوظائف الودية. وهي لا تضبط ضغط الدم الاستلقائي بدرجة كافية، وتكون عرضة للتأثر مع الأدوية الأخرى التي تصيب الوظيفة الأدرينية المفعول، مثل مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ومزيلات الاحتقان الأنفي الموضعية، والتي يفترض أنها تركت الآن في فرط ضغط الدم.

غوانيثيدين Guanethidine استعمل لإنقاص ضغط باطن العين في الزرق glaucoma المفتوح الزاوية، ولإنقاص انكماش

INHIBITION OF SYNTHESIS OF TRANSMITTER

ميترولين Metirosine (ألفا ميثيل -P- تيروزين) وهو مثبط تنافسي لأنزيم تيروزين هيدروكسيلاز الذي يحول التيرولين إلى دوبا، يتحول الدوبا dopa بعد ذلك إلى النورأدرينالين وأدرينالين الذين يستفدان بأسلوب شبيه بالميتروزين. يستعمل الميتروزين كمساعد (مع الفينوكس بنزامين) لمعالجة ورم القواتم pheochromocytoma الذي لا يمكن استئصاله جراحياً. ينقص تخليق الكاتيكولامين حتى 80% على مدى 3 أيام. ينفذ بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي ويستنفذ النورأدرينالين والدوبا في الدماغ مسبباً تأثيرات جانبية شبيهة بالريزيرين. لذا يجب القيام بالموازنة الحذرة لحاجة المرضى الذين يتوقع أن تهدد حياتهم بغزو ورمي أكثر أو بفرط ضغط الدم الخفيف إلى معتدل.

أدوية إحصار العقد المستقلة

Autonomic ganglion- blocking drugs

هيكساميثونيوم Hexamethonium كان الدواء الأول الفعال فموياً لمعالجة فرط ضغط الدم. وعلى نحو شبيه مع كل العوامل في هذه المجموعة، فإن الهيكساميثونيوم يُحصّر الحملية الودية واللاودية على حد سواء. لقد جعلتهم التأثيرات الجانبية الوخيمة يذكرونه من الناحية التاريخية فقط في معالجة فرط ضغط الدم²³.

تريمثافان كاميسلات Trimethaphan عامل ذو فعل

wild turkey ضغطاً دموياً 60/120 ميلي متر زئبق، بينما يكون الديك الرومي الداجن domestic مصاباً بفرط ضغط الدم (60/204 ميلي متر زئبق). يزيد الديجوكسين من وقوع incidence أم الدم aneurysm. يبدو أن سرعة ارتفاع الضغط في الأهر aorta ذات أهمية في هذا المرض (ربما عند الإنسان أيضاً) ونتيجة لذلك فقد ينفع الريزيرين ومحصرات مستقبلية بيتا الأدرينية في تخفيف ذلك.

Page L H 1981 New England Journal of Medicine 304: 23

1371. The eminent pharmacologist السيد جون كادوم اختصاصي الفارماكولوجيا البارز eminent pharmacologist الذي لُقّب بالمظهر المميز "الرجل الهيكساميثونيوم hexamethonium man"

قصير (يعطى تسرياً وريدياً، على نحو أولي 3 - 4 ميلي غرام/ دقيقة)، يمتلك أيضاً تأثيراً موسعاً مباشراً للأوعية، يستعمل من أجل إحداث نقص ضغط الدم، يمكن أن يصحح الضغط بإمالة الجسم، يحقق ضبط الضغط من دقيقة إلى دقيقة، عندما يكون نقص الانتقائية هاماً. يكون إطلاق الهيستامين خلال التسريب مشكلة أحياناً.

الجهاز العصبي المركزي

Central nervous system

ناهضات المستقبل ألفا-2 الأدرينية

α_2 -ADRENOCEPTOR AGONISTS

كلونيدين Clonidine (Catapress) هو إيميدازولين ناهض للمستقبل α_2 الأدرينية (خلف المشبكية) في الدماغ، يؤدي تنبيهها إلى كبت التدفق الودي وينقص من ضغط الدم. يفعل أيضاً بالجرعات العالية المستقبلات α_2 الأدرينية المحيطة (المستقبلات الذاتية قبل المشبكية) في النهاية العصبية الأدرينية، يتواسط ذلك كبت ارتجاعي سلبى لإطلاق النورأدرينالين. قد تنبه الجرعة المفرطة من الكلونيدين مستقبلات α_1 الأدرينية المحيطة (خلف المشبكية) فتسبب فرط ضغط الدم بتضييق الأوعية. اكتشف الكلونيدين ليكون خافضاً لضغط الدم ليس من قبل اختصاصي علم الأدوية الذين اختبروه في المخبر ولكن من قبل طبيب استعمله على نفسه كقطرات أنفية من أجل الزكام²⁴. أتا عمره النصفى فهو 6 ساعات.

ينقص الكلونيدين ضغط الدم مع هبوط قليل في ضغط الدم الوضعي أو المتعلق بالتمارين. أما العائق الأعظم فهو سحبه المفاجئ أو التدرجي الذي يسبب فرط ضغط الدم الارتدادى، الذي يتميز بتراكيز بلازمية عالية للكاتيكولامين كالتى تشاهد في نوب فرط ضغط الدم في ورم القواتم pheochromocytoma. قد يكون البدء سريعاً (بضع ساعات) أو يتأخر لأكثر من يومين، ويختفي على مدى يومين. تكون المعالجة إما لعود تأسيس الكلونيدين عضلياً إذا كان ضرورياً

بضغط الدم انخفاض ضغط الدم، أي يفعل الميثيل دوبا كما يفعل الكلونيدين نفسه. ينتج الميثيل نورأدرينالين أيضاً في النهايات الأدرينية المحيطة، ولكن مداه وفعله أقل أهمية من الناحية السريرية.

يتمتع الميثيل دوبا من السبيل المعدي المعوي ويدخل بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي. يمتلك عمراً نصفياً 1.5 ساعة. يمكن توقع تأثيراته الضائرة الكثيرة من طرز فعله والتي تتضمن: التهذبة (متواترة)، والكوابيس، والاكتئاب، والحركات اللاإرادية، والغثيان، وتطبل البطن، والإمساك، واللسان الحرز أو الأسود، وإيجابية اختبار كومبس وفقر الدم الانحلالي أحياناً، وقلة الصفائح، والالتهاب الكبدي.

يحدث التثدي عند الرجل وثر اللبن نتيجة تداخله مع الكبت الدوباميني لإفراز البرولاكتين. إن أي فشل في الوظيفة الجنسية عند الذكر ربما يكون نتيجة ثانوية للتهذبة. لم يعد الميثيل دوبا الدواء المختار في التدبير العلاجي المديد لفرط ضغط الدم بسبب تأثيراته الدوائية الضائرة، ولكنه يبقى رائجاً عند الأطباء المولدين لمعالجة فرط ضغط الدم أثناء الحمل.

المعالجة الدوائية للذبحة، احتشاء عضل القلب وفرط ضغط الدم

Drug treatment of angina, myocardial infarction and hypertension

الذبحة الصدرية²⁵ Angina pectoris

تحدث نوبة الذبحة الصدرية²⁶ عندما يفوق طلب عضل القلب للأوكسيجين إمداده من الدوران التاجي.

تتضمن الأشكال المعنية لاختيار المعالجة الدوائية للذبحة الجهدية (الأكثر شيوعاً) والشكل الأسوأ منها الذبحة اللامتستقرة (الذبحة السابقة للاحتشاء أو المتعالية) (انظر أدناه) التي

²⁵ Angina pectoris: angina, a strangline; pectoris, of the chest
²⁶ من أجل الوصف الشخصي من قبل طبيب حول تجربته في الذبحة الصدرية،
والجراحة التاجية الجراحية والرجفان البطيني see Swyer G I M 1986
British Medical Journal 292:337 Compelling and essential
.reading

أو لمعالجة ورم القواتم phaeochromocytoma. يجب أن لا يستعمل الكلونيدين مطلقاً مع سُحصر لمستقبل بيتا الأدرينية التي تقاوم من فرط ضغط الدم الانسحابي (راجع ورم القواتم). تتضمن التأثيرات الضائرة التهذبة وجفاف الفم. تعمل مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات على مناهضة الفعل الخافض لضغط الدم، وتزيد فرط ضغط الدم الارتدادي الذي ينجم السحب المفاجئ. تمتلك الجرعة المنخفضة من الكلونيدين أيضاً (Dixarit 50 - 100 ميكروغرام/يوم) دوراً صغيراً في الوقاية من الشقيقة، ومن بيع الإيلاس menopausal flushing ومن الرقص "choreas".

يعد الارتداد مشكلة أقل أهمية بمركبات الإيميدازولين المديدة ومنذ حذف الجرعة الصغيرة لم تعد تثير الارتداد. تتضمن مثل هذه الأدوية موكسونيدين Moxonidine وريلمينيدين Rilmenidine. يقال بأن هذه الأدوية انتقائية لمستقبل الإيميدازولين فضلاً عن مستقبل α_2 . ومع ذلك لم يستعرف على المستقبل على المستوى الجزيئي، ولقد أظهرت التجارب الجينية بأنها مستقبل α_2 المطلوب من أجل الفعل الخافض لضغط الدم لأدوية الإيميدازولين. لذا فمن غير المفاجئ عدم وجود دواء يمتلك نجاحاً حقيقياً في فصل التأثيرات المهدئة عن التأثير الخافضة لضغط الدم لهذا الصنف.

الناقل الكاذب FALSE TRANSMITTER

تشابه الناقل الكيميائي والمستقبلات في الجهاز العصبي المركزي مع الموجودة في الجهاز العصبي المحيطي، وبتمتلك الدواء في هذا القسم أيضاً أفعالاً محيطية كما هو متوقع.

ميثيل دوبا Methyldopa (ألدوميت Aldomet). ربما يفعل على نحو رئيسي في المراكز المحركة للأوعية في جذع الدماغ. ويعد ركيزة إنزيمية (طريقة L-DOPA نفسها) حيث يتخلق النورأدرينالين. ينجم عن تخليق ميثيل نورأدرينالين تنبيه مقر لمستقبلات α_2 في الجهاز العصبي المركزي إذ لا يمكن استقلال ميثيل نورأدرينالين بالأكسيداز الأحادي الأمين، وبينه انتقائياً المستقبل α_2 الأدرينية. ينتج عن تنبيه هذه المستقبل في النوى الموجودة في الدماغ المؤخر المهمة بالتحكم

تحدث أثناء الراحة. الذبحة المتفاوتة (ذبحة برنزميتال) (غير شائعة) التي تنجم عن تشنج الشريان التاجي الكبير.

الأدوية المضادة للذبحة Antianginal drugs تفعل الأدوية المضادة للذبحة كما يلي:

- تنقص التترات العضوية طليعة التحميل preload والحمولة التلوية after load وتوسع الشرايين التاجية الرئيسية (بدلاً من الشريانات).

- تنقص أدوية إحصار المستقبل بيتا الأدرينية قلووية عضل القلب وتبطئ سرعة القلب، وقد تزيد تشنج الشريان التاجي في الذبحة المتفاوتة Variant.

- تنقص أدوية إحصار قنوات الكالسيوم قلووية القلب. وتوسع الشرايين التاجية (حيث توجد بينة على التشنج) وتنقص الحمولة التلوية (توسع الشريانات المحيطية).

تكمل هذه الأصناف الدوائية بعضها ويمكن استعمالها معاً.

يعدُّ استعمال التترات مع مفعِّل لقناة البوتاسيوم نيكورانديل nicorandil علاجاً بديلاً عندما يمنع استعمال أي من الأدوية الأخرى.

خلاصة المعالجة SUMMARY OF TREATMENT

- يعالج أي سبب مشارك إذا أمكن ذلك مثل فقر الدم واضطراب النظم.

- تبديل نمط الحياة ينقص من عدد النوب. قد يساعد إنقاص الوزن على نحو كبير. وكذلك التوقف عن التدخين.

- الالتقاء قبل الجهد المباشر: ثلاثي نترات الغليسيريل تحت اللسان أو النيفيديبين (عض المحفظة وامسك السائل في الفم أو بلعه)

- من أجل النوبة الحادة: ثلاثي نترات الغليسيريل (تحت اللسان) أو النيفيديبين (عض المحفظة، كما سبق)

من أجل الوقاية المديدة For long-term prophylaxis

- يعطى دواء مُحصر للمستقبل β_1 الأدرينية مثل البيزبرولول باستمرار (وليس عند توقع النوبة فقط). تضبط الجرعات بالاستجابة. ولقد ضع بعضهم حدوداً علياً للجرعة الاعتيادية

arbitrary، ولكن أوصى آخرون برفع الجرعة - إذا لم يحصل التفريغ التام - إلى الجرعة العظمى المتحملة، ويشترط عدم نقص سرعة القلب عن 55/دقيقة، أو ترفع الجرعة إلى المستوى الذي تكون فيه أي زيادة بعدها لا تسبب تسرعاً قلبياً جهدياً. يفضل في الذبحة الوخيمة مناهض نقي مثل العامل الذي يفتقر إلى الفعالية الناهضة الجزئية، لأن الأخير قد لا يبطئ القلب بدرجة كافية، ويحذر المريض من اختطار السحب المفاجئ.

- يكون البديل لمُحصر مستقبل β الأدرينية استعمال دواء حاصر لقنوات الكالسيوم مثل النيفيديبين والديلتيازيم: الذي يستعمل ولاسيما عند الاشتباه بتشنج تاجي أو في حال قصور عضلة القلب أو أي مرض تشنجي قسبي. يمكن استعمالها أيضاً مع مُحصر بيتا، أو،

- تستعمل التترات المديدة المفعول، أو ثنائي نترات أيزوسوربيد أو أحادي التترات لاجتناب التحمل.

- نيكورانديل Nicorandil، مفعِّل لقناة البوتاسيوم مديد المفعول لا يسبب تحملاً شبيهاً بالتترات.

- قد تنكيف المعالجة الدوائية مع زمن النوب مثل النوب الليلية (ثلاثي نترات الغليسيريل عبر الأدمة أو أحادي نترات ايزوسوربيد فمويّاً عند المساء).

- تنقص المعالجة المضادة للصفائح (الأسبرين، أو كلويدوغريل Clopidogrel) من وقوع احتشاء عضل القلب الممت أو غير الممت عند المصابين بالذبحة اللامتقرة، تستعمل وحدها أو مع جرعة منخفضة من الهيبارين.

- إعادة التوعية revascularization الجراحية في حالات انتقائية.

لا بد أن نتذكر في معالجة الذبحة، أن الغرض ليس فقط إنقاص الأعراض بل أيضاً الالتقاء من المضاعفات، ولاسيما احتشاء عضل القلب والموت المفاجئ. يتطلب ذلك معالجة نشيطة لجميع عوامل الاختطار (فرط ضغط الدم، فرط شحميات الدم، السكري) وأيضاً التوقف عن التدخين. ثمة بينة قليلة على أن المعالجات الأعراضية، الطبية أو الجراحية، قد تؤدي إلى نتيجة ما عدا في المصابين بالتضييق في الجذع

الرئيسي للشريان التاجي الأسير، الذي يتطلب مداخله جراحية. لم يدرس الأسيرين بالتحديد عند المصابين بالذبحة المستقرة فمن المناسب الآن أن يستوفى الأسيرين عند مجموعات المرضى الآخرين.

احتشاء عضل القلب Myocardial infarction

(انظر أيضاً الفصل 28).

نظرة عامة AN OVERVIEW

تصنف المتلازمات التاجية الحادة (ACS) الآن على أساس مخطط كهربية القلب ECG، وعلى قياسات التروبونين Troponin إلى ما يلي: (1) المصابين باحتشاء العضل القلبي مع ارتفاع ST (STEMI)، (2) المصابين باحتشاء عضل القلب بدون ارتفاع ST (non-STEMI)، بوساطة ECG وإيجابية اختبار التروبونين)، (3) الذبحة اللامستقرة (بوساطة ECG مع سلبية اختبار التروبونين). يعرف الوصف الحالي بالتطور السريع في هذا الحقل، ولكن ربما تتطور الاستراتيجيات العلاجية بحسب هذه الأشكال من المتلازمات التاجية الحادة ACS. يستطيع الممارس العام أو مساعد الطبيب أن يصف المعالجة الأولية قبل أن يصبح التشخيص المؤكد وطيداً أو حتى يصل المريض إلى المستشفى.

- المورفين morphine والديامورفين diamorphine (2.5 - 5 ميلي غرام وريدياً، لأن الحقن العضلي يشكل على نحو مؤكد ورماً دموياً عندما يتبع بالمعالجة الحادة للذبحة.
- الأسيرين 150 - 300 ميلي غرام فمواً.
- الأكسيجين 60%.

تكون الأغراض المباشرة بتفريغ الألم والبدة بالمعالجة الواضحة لإنقاص معدل الوفيات. يهتم التدبير العلاجي اللاحق لاحتشاء عضل القلب المثبت بمعالجة المضاعفات، من اضطراب النظم إلى فشل القلب والانصمام الحثاري والوقاية الثانوية من احتشاءات عضلية قلبية أخرى.

عندما يشخص احتشاء عضل القلب مع ارتفاع ST (STEMI). يسرع إلى عود الإرواء مبكراً بقدر المستطاع

ليقدم منفعة عظيمة. إن الأساس الشائع لهذا هي المعالجة الحادة للذبحة (مع أن منفعتها سوف تزداد مقارنة مع الرأب الوعائي angioplasty، مع الدعامة stenting أو بدونها). التي تبدأ مباشرة بعد الوصول إلى المشفى، والأفضل إلى وحدة العناية التاجية مباشرة لاجتناب أي تأخير، وتقدم الأدوية الحادة للذبحة ما لم يوجد مانع لاستعمالها. لا يزال المصابون باحتشاء عضل القلب بدون ارتفاع ST (non-STEMI) يتفعون، خاصة المصابين بإحصار الحزمة اليسرى. أظهرت العديد من التجارب بأن المرضى بدون تبدلات في ECG (أو مع انخفاض ST) والمصابين بالذبحة اللامستقرة يتفعون قليلاً من المعالجة الحادة للذبحة.

يفرض خيار المعالجة الحادة للذبحة في معظم الأماكن ما يلي: (1) وفرة في معطيات النتائج المقارنة من التجارب الجيدة التصميم و(2) التكاليف النسبية. يجب أن يعطى المرضى في الاحتشاء الأول سترتوكيناز streptokinase 1500.000 وحدة تسريعاً على مدى ساعة واحدة، ما لم يكن هناك صدمة قلبية. وأما في الاحتشاءات التالية، وبوجود الأضداد المضادة للستربتوكيناز فيجب استعمال منشط مولد البلازمين النسيجي البشري المأشوب، أو البروتينات البشرية الطبيعية التي صنعت بشكل كتلي بتقنية تأشب DNA. ترتبط الأدوية الحادة للذبحة alteplase والستربتوكيناز مع مولد البلازمين وتحوله إلى البلازمين الذي يحل الفبرين Fibrin. يمتلك Alteplase ألفة لمولد البلازمين المرتبط مع الفبرين أعلى من الذي في الدوران. لا تمنح هذه الانتقائية ميزة علاجية كما هو متوقع بالأصل؛ إذ غالباً ما يكون النزف الوخيم التابع لحل الذبحة نتيجة حل الجلطة الملتصم في المقرات السابقة من النزف أو الرضح. إن النزعة لانحلال الفيرينوجين وكذلك الفبرين بالستربتوكيناز تعطي هذا الدواء بعض النشاط المضاد للذبحة، الذي يفتقد إليه Alteplase، لذا يحتاج إعطاء alteplase إلى المشاركة والمتابعة بإعطاء الهيبارين (راجع الفصل 28 للتفاصيل حول حالات الذبحة).

الموانع الأساسية لاستعمال حالات الخثرة

- الأبهة للنزف.
- الحمل.
- أعراض قرحة هضمية حديثة، أو نزف معدي معوي.
- سكتة حديثة (3 أشهر سابقة).
- جراحة حديثة (10 - 14 يوماً سابقاً)، خاصة الجراحة العصبية.
- إنعاش قلبي رئوي مطول (خلال المجيء الحالي).
- اعتلال الشبكية السكري التكاثري.
- فرط ضغط الدم غير المضبوط الوخيم (ضغط الدم الانبساطي < 120 DBP)

الوفيات القلبية الوعائية عند المرضى المخاطر جداً (راجع الفصل 8).

يظهر أن هذه الأدوية مفيدة جداً كعلاج مساعد في الذبحة اللامستقرة، وفي الوقاية من الخثار التالي لإجراءات إعادة التوعية بطريق الجلد مثل الرأب الوعائي angioplasty وشبكة stenting الشريان التاجي. إن دورها في الوقاية من الاحتشاء عند المصابين بالنقص الحاد في عضل القلب قد يمتد بسرعة.

الذبحة اللامستقرة Unstable angina تتطلب الذبحة اللامستقرة الإدخال إلى المستشفى، تتضمن أغراض المعالجة تفريغ الألم، وتفادي تقدم احتشاء عضل القلب، والموت المفاجئ. وأما التدبير العلاجي الأولي فهو إعطاء الأسبرين 300 - 150 ميلي غرام مضغاً أو مبعثراً dispersed في الماء يتبعه الهيبارين أو أحد الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل delyaparin أو enoxaparin. يفضل إعطاء الترات على شكل ثنائي ترات ايزوسوريديد تسرياً وريدياً حتى يصبح المريض خالياً من الألم لمدة 24 ساعة. يجب إضافة مُحصر المستقبلات B الأدرينية مثل ميتوبرولول metoprolol فمواً أو وريدياً ما لم يكن هناك مانع للاستعمال، إذ يكون حينها مُحصر قنوات الكالسيوم هو البديل مثل الديلتيازيم أو الفيرااباميل. قد يعطى المرضى المخاطر جداً مشيط البروتين السكري IIIa/IIb مثل eptifibatide أو tirofiban.

الوقاية الثانوية SECONDARY PREVENTION

(راجع أيضاً الفصل 28).

إن أفضل ما ينبئ باختطار احتشاء عضل القلب هو الإصابة السابقة باحتشاء عضل القلب، بعد البدء بالتدابير العلاجية في الساعات الأولى يصبح الغرض الرئيسي من المعالجة الوقاية من احتشاءات أخرى. يجب أن يُصح المرضى حول التمرين والنظام الغذائي قبل التفريغ من المستشفى، ويدخل أغلبهم في برنامج تأهيل رسمي بعد مغادرتهم المستشفى. يحتاج المرضى بوجه خاص إلى إنقاص مدخولهم من الدهن المشبع، وثمة بينة متزايدة حول منفعة زيادة المدخول

بالإضافة إلى حالات الخثرة والأسبرين، أظهرت معالجة ثالثة سميت حصار - بيتا إنقاصها لمعدل الوفيات عند المصابين باحتشاء عضل القلب. في دراسة ISIS-1²⁷، أعطى الأتينول 50 ميلي غرام وريدياً وتابع بالجرعة نفسها فمواً. نجم إنقاص الوفيات بصفة رئيسية عن الوقاية من تمزق القلب، الذي يبدو أنه المضاعفة الوحيدة لاحتشاء عضل القلب التي لا تنقص بالمعالجة الحادة للخثرة. عادة ما تطبق موانع استعمال حصار بيتا، ولكن معظم المصابين باحتشاء عضل القلب للمرة الأولى قادرين على تلقي هذه المعالجة.

العوامل المضادة للصفائح الأخرى Other anti-

platelet agents. يكتف السيل الأخير الشائع لتكلس الصفائح وتشكل الخثرة تعبير مستقبل البروتين السكري IIIa/IIb على سطح الخلية. ترتبط هذه المستقبلات مع الفيرنيوجين بألفة عالية ويمكن أن تحصر إما باستعمال الضد الوحيد النسيلة monoclonal النوعي (Abciximab)، أو بأحد المناهضات النوعية من الصنف المقابل للتوسع بسرعة مثل Tirofiban، eptifibatide. يثبط العامل الآخر كلوبيدوغريل Clopidogrel تكلس الصفائح المعتمدة على ADP. وهو ذو فعالية أكثر من الأسبرين في الوقاية من السكتة الإقفارية أو

²⁷ تجربة معشة للأتينول وريدياً Atinolol عند 16027 حالة، يشبه بإصابتها باحتشاء عضل القلب الحاد. ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet 1986 2: 57 - 66.

من السمك وزيت الزيتون.

أدوية الوقاية الثانوية

DRUGS FOR SECONDARY PREVENTION

يجب أن يعطى جميع المرضى الأسبرين *Aspirin* ومُحصر بيتا β -blocker لمدة عامين على الأقل ما لم يُجد ما يمنع استعمالها. يُعدّ فشل القلب مانع الاستعمال الأكثر شيوعاً لحصار بيتا بعد احتشاء عضل القلب، وينبغي ألا يكون ذلك شائعاً الآن بعد احتشاء عضل القلب للمرة الأولى. عند مثل هؤلاء المرضى يجب أن يستعاض بمثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE بدلاً من حصار بيتا. لقد أظهرت هذه المجموعات الثلاثة من الأدوية إنقاصها لوقوع إعادة احتشاء بحوالي 20 - 30%، ومع ذلك لم يبدُ أن المنفعة قد ازدادت. ابتدأت في دراسة SAVE المعالجة بالكابتوبريل Captopril 50 ميلي غرام \times 3 مرات يومياً أو الغفل حتى 3 - 16 يوماً بعد احتشاء عضل القلب عند 231 مريضاً دون وجود فشل قلبي وخيم، وكان جزء الكسر القذفي للبطين الأيسر >40% أظهرت مجموعة الكابتوبريل انخفاض وقوع نكس احتشاء عضل القلب (133) والوفيات (228) بدرجة أقل من مجموعة الغفل (170 و 275). تم تحصيل النتائج بما يشبه العديد من التجارب الأخرى لمثبطات ACE. كانت دراسة II CONSENSUS، الاستثناء من ذلك إذ وجدت عدم المنفعة من الإينالابريل enalapril. (تبين في هذه الدراسة أن الانخفاض الكبير والسريع في ضغط الدم المتسبب عن enalaprilat قد يورث حوادث قلبية وعائية عند بعض المرضى). بينما استعملت أكثر الدراسات الصدى echo والتفرس بالنظائر Isotope scaming لتقييم الوظيفة القلبية، أظهرت دراسة AIRE إنقاص الوفيات (170 مقابل 222) في مجموعة نشيطة أعطيت الرامبريل Ramipril 5 ميلي غرام \times 2 يوم بدأت بعد احتشاء عضل القلب بحوالي 3 - 10 أيام عند 2006 من المصابين بعلامات سريرية فقط لفشل القلب²⁸. بالإضافة لذلك ينبغي لأكثر المرضى استعمال الستاتين Statin

²⁸ SAVE = تجربة البُقا وضخامة البطين؛ AIRE = دراسة الاحتشاء الحاد ونجاعة الرامبريل؛ Consensus = دراسة تعاونية سكندنافية للإينالابريل.

دون مراعاة مستوى الكوليستيرول البلازمي. لقد ظهرت أيضاً منفعة مديدة من إنقاص LDL بعد احتشاء عضل القلب باستعمال جرعة عالية من Simvastatin (20 - 40 ميلي غرام/يوم) pravastatin (40 ميلي غرام/يوم). لقد شكل المصابون باحتشاء عضل القلب السابق ثلث المرضى في دراسة الحماية القلبية من أصل 20536 مريضاً مختطرين جداً، ولقد تم تعيين العشوائي بإعطاء Simvastatin 40 ميلي غرام يومياً أو الغفل فوجد لديهم تناقص في جميع أسباب الوفيات 12% وتناقصت السكته ومرض القلب التاجي²⁹ بمقدار 24%.

لا يوجد مكان للوقاية الروتينية باستعمال مضادات اضطرابات النظم، وبأسلوب مشابه فإن مضاد التخثر المديد ليس له مكان، باستثناء ما يوصى باستعماله عند وجود اضطراب نظم أو وظيفة بطين أيسر عسيرة.

فرط ضغط الدم الشرياني

Arterial Hypertension

يتطلب التقييم السريري للأدوية الخافضة لضغط الدم الإجابة عن نمطين من الأسئلة هما:

1. إذا كان إنقاص ضغط الدم المديد ينفع المرضى للوقاية من المضاعفات ويطيل الحياة، تستغرق هذه الدراسات سنوات، وتتطلب أعداداً كبيرة جداً من المرضى وهي مكلفة جداً.
2. إذا كان الدواء يمتلك الفعالية والمأمونية ويضبط ضغط الدم بأسلوب مريح لحوالي عام واحد. ثمة بينة كافية الآن من منفعة إنقاص ضغط الدم المرتفع إذ إن السلطات المنظمة لم تتطلب تجارب للنوع الأول من جميع الأدوية الجديدة. لذا تعدّ الدراسات الأقصر كافية إذ تسمح بإدخال دواء جديد، ولكن قد لا تكشف مثل هذه التجارب النتائج المديدة لبعض التأثيرات الاستقلابية مثل غلوكوز الدم الذي ربما

²⁹ يقدر المؤلفون بأن خمس سنوات من المعالجة تقي من 100 حادثة وعائية رئيسية عند كل 1000 مصاب احتشاء عضل القلب سابق، أو 70 - 80 حادثة عند المصابين بأشكال أخرى من مرض القلب التاجي أو السكري. لم يكن لهذه المنفعة حدود عليا للعمر، ولم يكن ثمة حدود دُنيا لمستوى البروتين الشحمي الخفيض الكثافة LDL 22 - 360: Lacet.

يشكل اختطاراً ضائراً لمرض القلب التاجي. تكون التأثيرات الغفل بارزة في هذه التحارب القصيرة ويجب أن تضبط بعناية في تصميم التجربة.

الغاية من المعالجة AIM OF TREATMENT

إنَّ الغاية الرئيسية المديدة عند معظم المرضى هي الوقاية من السكتة Stroke واحتشاء عضل القلب، وقد يتطلب إنقاص الأخير أيضاً الانتباه إلى عوامل الاختطار الأخرى مثل التدخين وكوليستيرول البلازما. إنَّ الغاية المباشرة للمعالجة إنقاص ضغط الدم إلى ما يقارب الطبيعي بقدر الإمكان دون التسبب في نقص ضغط الدم المصحوب بالأعراض أو بطريقة أخرى دون التسبب باعتلال العافية (جودة الحياة).

ثمّة تحسن كبير عرضي بعد تحصيل الغاية في الحالات الوخيمة أي براء اعتلال الشبكية وتحسن الرؤية، وزوال الصداع. إنَّ مقداراً من الضرر المتغير المتعذر العكس يكون قد بدأ نتيجة لضغط الدم العالي قبل البدء بالمعالجة، قد يترقى بعد ذلك الفشل الكلوي على الرغم من المعالجة، قد لا تعاكس ضخامة البطين الأيسر بدرجة تامة ويؤدي الضرر الشرياني إلى حوادث إقفارية (السكتة، احتشاء عضل القلب).

ثمّة رغبة واضحة للبدء بالمعالجة قبل حدوث التبدلات المتعدرة العكس وفي الحالات الخفيفة والمعتدلة الوخيمة التي يراد فيها معالجة الأشخاص الذين لا تظهر لديهم الأعراض إنما يظهر لديهم فرط ضغط الدم بالتحري Screening.

العتبة وأهداف المعالجة

THRESHOLD AND TARGETS FOR TREATMENT

تطلب الدلائل الإرشادية³⁰ لجمعية فرط ضغط الدم البريطانية البدء بالمعالجة الدوائية الخافضة لفرط ضغط الدم:

- عندما يزيد ضغط الدم على نحو ثابت عن 100/160 ميلي متر زئبق أو،
- عندما يكون مجال ضغط الدم ما بين 140 - 90/159 - 99

³⁰ تتوافر دلائل إرشادية لجمعية فرط الدم البريطانية ملخصة من المجلة الطبية البريطانية أو على الإنترنت على الموقع <http://www.bhsoc.org> BMJ 1999; 319: 630 - 635.

ميلي متر زئبق ويوجد بينة لضرر العضو المستهدف، أو مرض قلبي وعائي أو عشر سنوات من اختطار مرض القلب التاجي CHD أو أكثر من 15%، أو،

- السكريين الذين يزيد ضغط الدم لديهم عن 90/140 ميلي متر زئبق.

إنَّ الهدف الأمثل هو خفض ضغط الدم إلى 85/140 ميلي متر زئبق أو أقل من ذلك عند غير السكريين وإلى 80/140 ميلي متر زئبق عند السكريين. تجيز منظمة الصحة العالمية WHO والجمعية الدولية لفرط ضغط الدم هدفاً أكثر صرامة من 85/130 ميلي متر زئبق.

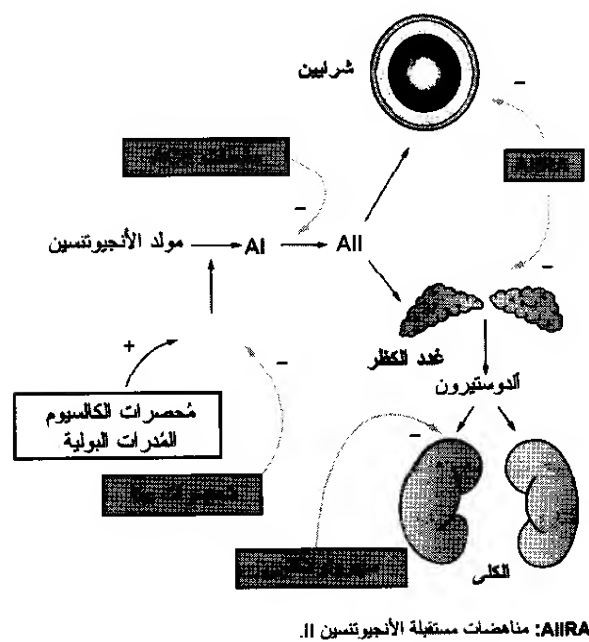
تنقص المعالجة الفعالة من اختطار جميع المضاعفات: أي السكتات واحتشاء عضل القلب، و تنقص كذلك من اختطار فشل القلب، والفشل الكلوي واحتمال الخرف. يسهل في التحارب الفردية إيضاح المنافع العلاجية في الوقاية من السكتة، لأنَّ منحنى العلاقة ما بين اختطار السكتة وضغط الدم يكون تقريباً ذا انحدار حاد أكثر مرتين من احتشاء عضل القلب. يخبرنا ذلك بأنه لا يوجد اختطار نسبي من احتشاء عضل القلب الناتج عن فرط ضغط الدم، ولكن يتطلب الإنقاص الكبير من الاختطار المطلق لاحتشاء عضل القلب الانتباه إلى فرط كوليستيرول الدم بالإضافة لفرط ضغط الدم³¹.

تستمر المعالجة طوال العمر في فرط ضغط الدم الأساسي، إذ يؤدي توقف المعالجة إلى استرداد فوري لضغط الدم السابق للمعالجة. وإذا لم يحدث ذلك، فيجب الاشتباه بالتشخيص الأصلي لفرط ضغط الدم، الذي يجب أن لا يشخص ما لم يكن ضغط الدم مرتفعاً على الأقل في ثلاث مناسبات على مدى ثلاثة شهور.

إنَّ الاختطار النسبي لفرط ضغط الدم ومنافع معالجة

³¹ يعزى الاختطار النسبي إلى ازدياد احتمال إصابة المرضى بالمضاعفات مقارنة مع المرضى من العمر نفسه والجنس نفسه وذوي الضغط الدموي السوي. بينما يرجع الاختطار المطلق إلى عدد المرضى من 100 مريض من العمر نفسه والجنس نفسه والضغط الدموي، الذين يتنبأ بإصابتهم بمضاعفة في السنوات العشرة التالية.

المستعملة في فرط ضغط الدم تنقص بأسلوب تناقضي إمكانية الانتقاء العشوائي للدواء الأفضل عند المرضى بأسلوب فردي. يمكن أن يقسم المرضى والدواء إلى مجموعتين بالاعتماد على حالة الرينين Renin status وتأثير الدواء عليه (الشكل 1.23). النمط 1، أو المرضى ذوي الرينين العالي، هم القوقازيون الأصغر سناً (العمر > 55)، والذين يستجيبون بدرجة أفضل لمُحصر β أو لمثبط ACE. يشكل النمط الثاني، المرضى ذوي الرينين المنخفض الذين يُرجح أن تكون المُدرات البولية ومُحصرات قنوات الكالسيوم لديهم فعالة كعوامل مفردة Single agents.



AIIRA: مناهضات مستقبلية الأنجيوتنسين II.

الشكل 1.23: تأثيرات الأدوية على جملة الرينين - أنجيوتنسين (AIIRA: مناهضات مستقبلية الأنجيوتنسين II)

لما كان كل دواء يفعل بآلية أو اثنتين لضبط ضغط الدم، فإن العوامل التي لا تتأثر بالمعالجة الدوائية الأحادية تكون مسؤولة عن التلاؤم (آلية الاستتباب)، وتقابل التأثير المفيد وتعيد إلى الحالة السابقة. ثمة آليتان رئيسيتان للتلاؤم أو التحمل هما:

1. **ازدياد حجم الدم:** يحدث هذا بأي دواء قد ينقص المقاومة الحيطية (ازدياد الحجم داخل الرعاء) أو نقص نتاج القلب (نقص الجريان الكيبي) الناجم عن تفعيل جملة الرينين-

الحالة عند المسنين تكون أقل مقارنة مع من كان عمرهم أقل من 65 عاماً، ولكن تكون عوامل الاحتطار المطلق والمنافع أكبر. وبالنظر إلى الخيار الكبير المعطى للمعالجات المتاحة، فلم يتمكن الأطباء من تحسين جودة الحياة الأمر الذي جعله عذراً لعدم معالجة فرط ضغط الدم عند المسنين. يجب أن تكون جرعات البدء starting dose عند المسنين بمقدار النصف غالباً، وبانتظار بينة أخرى قد يقبل أن يكون إنقاص ضغط الدم بحيث يكون هدفاً أقل تحدياً.

يتضح أن التأثيرات الضائرة للمعالجة تعدّ هامة عند عدد كبير من المرضى الذين يجب معالجتهم لتحقيق كسباً عند بعضهم الآخر، ويعد ذلك ملمحاً بارزاً لاستعمال الأدوية للوقاية من المرض.

مبادئ المعالجة الخافضة لضغط الدم

PRINCIPLES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

قد تكون التدابير العامة كافية لضبط الحالات الخفيفة:

- السمنة: إنقاص السمنة.
- الكحول: التوقف عند الحدود الموصى بها (مثل 14 وحدة/أسبوعياً عند النساء، 21 وحدة/أسبوعياً عند الرجال).
- إيقاف التدخين.
- النظام الغذائي: القيمة المثبتة بإنقاص ضغط الدم القصير الأمد تكون بإنقاص مدخول الدهن، وزيادة الفاكهة والخضر والألياف³² وهناك بعض المنفعة الإضافية من إنقاص المدخول من الملح: باحتتاب الطعام المملح جداً، وحذف الملح المضاف من الطعام الطازج.
- المعالجة الاسترخائية relaxation therapy: تعدّ محفزاً ذا قيمة عند المصابين بفرط ضغط الدم الحدي.

المعالجة الدوائية DRUG THERAPY

قد ينقص ضغط الدم بواحد أو أكثر من الأفعال الموجودة بالقائمة في بداية هذا الفصل إن العدد الكبير لأصناف الأدوية

³² DASH – Sodium Collaborative Research Group 2001 Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. N Engl J Med 344: 3 – 10

أنجيوتنسين. وتكون النتيجة ارتفاع نتاج القلب وضغط الدم. يمكن الوقاية من هذه المعاوضة بإضافة مدر بولي بتوليفة مع الدواء الآخر.

2. منعكسات مستقبلات الضغط: يثير انخفاض ضغط الدم نشاط منعكس الجملة الودية مسبباً ازدياد المقاومة المحيطية وازدياد النشاط القلبي (سرعة وقلوصية). لذا عندما تثبت صعوبة ضبط ضغط الدم العالي وعندما تستعمل عدد من الأدوية الخافضة لضغط الدم بأسلوب توليفي combination يجب أن تفعل الأدوية المختارة على ثلاث مُحددات رئيسية لضغط الدم، والتي تدعى:

- حجم الدم.
- المقاومة المحيطية.
- القلب.

إن مثل هذه التواليف سوف:

- تزيد نجاعة خفض ضغط الدم من خلال ممارسة أفعال على ثلاثة نقاط مختلفة من الجهاز القلبي الوعائي.
- تقلل من التأثيرات الاستتبابية المقابلة بمحصر التبدلات المعاوضة في حجم الدم، والتوتر الوعائي والوظيفة القلبية،
- تقلل التأثيرات الضائرة بالسماح باستخدام جرعات صغيرة من كل دواء إذ يفعل كل منها في مقر مختلف ويمتلك تأثيرات غير مرغوبة مختلفة.

يعد نقص ضغط الدم بالجرعة الأولى الآن غير شائع، ويحدث بدرجة رئيسية بالأدوية التي تعمل على الأوردة (مُحصرات المستقبل ألفا الأدرينية، مثبطات ACE) عندما يختل تفعيل منعكس الضغط baroreflex كما يحدث عند كبار السن أو عند تقلص الحجم داخل الأوعية بعد استعمال المدرات البولية.

معالجة فرط ضغط الدم

TREATING HYPERTENSION

إن التدبير البسيط هو الاستمرار بتطبيق الدلائل الإرشادية³⁰ لجمعية فرط ضغط الدم البريطانية 1999،

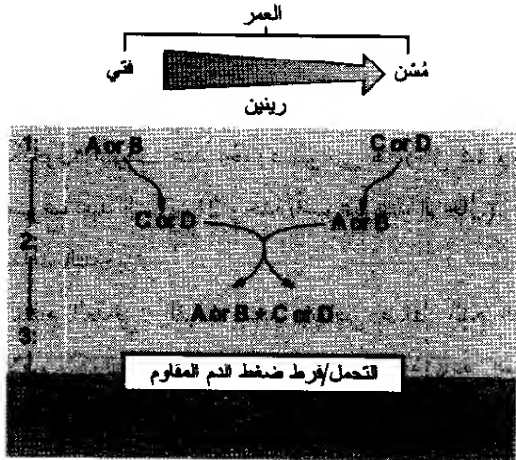
بالترسيمة المصورة في (الشكل 2.23)³³.

1. يستعمل مُحصر β أو مدر بولي ثيازيدي كنخط علاجي أولي اعتماداً على عمر المريض، ما لم يكن هناك سبب يجبر على اجتناب هذه الأدوية (مثل الربو، أو النقرس على التوالي). إذا كان الدواء الأول فعالاً ولكن غير متحمل يبدل إلى دواء آخر من هذين الزوجين: مثبط ACE (أو AIIRA) بدلاً من مُحصر β ، مُحصر الكالسيوم بدلاً من مدر البول.

2. إذا لم يضبط ضغط الدم خلال 4 أسابيع بالخط الدوائي الأول يستبدل بدواء من الزوج الآخر مثل: يستبدل مدر البول الثيازيدي بمُحصراً بيتا أو العكس بالعكس.

AB/CD، قاعدة نوخي الأمل في المعالجة
المضادة لفرط الضغط

(AB/CD = مثبط ACE، مُحصر بيتا/محصر الكالسيوم، مدر)



الشكل 2.23: ترسيمة تصاعدية لمعالجة فرط ضغط الدم. A: مثبط ACE
B: مُحصر مستقبلات β الأدرينية، C: مُحصر قناة الكالسيوم؛
D: مدر بولي.

3. إذا لم يضبط ضغط الدم، يجب إضافة عامل ثانى، باستعمال زوج معاكس إلى الدواء الأول، مثلاً، إذا كان المريض يستعمل مثبط ACE يضاف مُحصر قنوات الكالسيوم أو مدر بولي ثيازيدي (A + C أو A + D)، إذ سينبه التوسع الوعائي أو المدر البولي حملة الرنين أنجيوتنسين

³³ Dickerson J E C et al 1999 Lancet 353: 2008 – 2013

ويحول فرط ضغط الدم غير المعتمد على الرينين إلى فرط ضغط دم معتمد على الرينين. تترافق التوليفة $A + B$ مع ازدياد اختطار السكري ويجب احتياها عند المرضى المحترطين (السمنة، التاريخ العائلي). عادة ما تنتج التواليف $B + A$ أو $D + C$ تأثيراً جمعياً على ضغط الدم.

4. إذا كان ضبط ضغط الدم غير كاف بالمعالجة المزدوجة، فإن $D + C + A$ يعدُّ التدبير الثلاثي المثالي.

4a. عند الحاجة إلى معالجة إضافية، يعدُّ حصار - ألفا فعالاً من هذه المرحلة بحصار المكون المضيق للأوعية لنعكس الضغط استجابة لبعض الأدوية الأخرى.

قد يحتاج عدد صغير من المرضى الرجوع إلى الصنف الدوائي الأقدم مثل المينوكسيديل (Minoxidil) (قد يعطى أيضاً مدر البول العرووي ومُحصَر β لحصر احتباس السوائل الوخيم وتسرع القلب) أو الميثيل دوبا (Methyldopa).

5. إنَّ المرضى الذين يبقى ضغط دمهم أعلى بكثير من الهدف بالمعالجة الثلاثية، ربما يكون فرط ضغط الدم لديهم حساساً للألدوستيرون ويستجيبون جيداً للسبيرونولاكتون. تكون هذه المشاركة فعالة خاصة مع الجيل الثاني من مناهضات مستقبل الأنجيوتنسين 2 (AIIRA) (فعل *Irbesartan* أو *Candesartan*).

المعالجة والوخامة Treatment and severity

يكفي دواء مفرد لمعالجة فرط ضغط الدم الخفيف. إن ضغط الدم المستهدفة $140/85$ أو أقل المقترحة من قبل جمعية فرط ضغط الدم البريطانية سوف تزيد نسبة المرضى الذين يحتاجون لدوائين أو أكثر. يجب معالجة معظم المصابين بفرط ضغط الدم الوخيم بتدبير تدريجي (كما سبق)؛ ثمة بعض الاستطابات النادرة التي يكون فيها إنقاص ضغط الدم بسرعة كبيرة ضرورياً. ويعدُّ ذلك هاماً، إذ تُقيَّم نجاعة وتحمل الأدوية إفرادياً عند كل مريض.

الرصد MONITORING

يجب رصد ضغط الدم من قبل الطبيب والممرضة الاختصاصية (ذات أهمية خاصة عند المسنين) وأحياناً يُرصد

الضغط من قبل المرضى. يمكن رصد ضغط الدم رسداً جوالاً لمدة 24 ساعة (ABPM) مع ازدياد عدد الجهاز devices نصف الأتوماتيكية ولكنها غالية الثمن أيضاً، ولا يمكن التوصية بها لمعظم المرضى. تتكهن مراقبة ضغط الدم لمدة 24 ساعة بتنبحة أفضل من عيادة ضغط الدم ولذا فهي مفيدة في حال الحاجة إلى المعالجة الصعبة جداً أو عند المرضى المرتفعي الاختطار. إن الرصد المنزلي يقدم بديلاً أرخص ويقدم مقياس ضغط الدم المصدوقية Validated. تعدُّ المراقبة المعصمية سهلة الاستعمال ولكن لا يعول عليها للأسف عند المرضى الذين يتلقون معالجة دوائية.

المدرات البولية والبوتاسيوم Diuretics and potassium

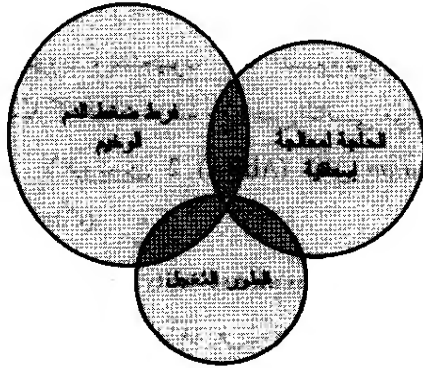
تستند المدرات البولية المُفَقَّدة للبوتاسيوم (Kaliuretic) المستعملة في فرط ضغط الدم بوتاسيوم الجسم بنسبة 15% - 10. لا يتطلب الأمر اعطاء كلوريد البوتاسيوم روتينياً، ولكن سيحدث أحياناً نقص بوتاسيوم الدم (مما يزيد الشك بمتلازمة كون CONN). قد يحتاج المرضى غير المصابين بالمضاعفات إلى الرصد إذا استعملت جرعات منخفضة لديهم، أي ليس أكثر من 2.5 ميلي غرام من البندرفلوازيد (بندرفلوميثازيد). يجب مراقبة المرضى السريعي التأثير مثل المسنين من أجل فقد البوتاسيوم بعد 3 أشهر، وبعد ذلك كل 6 - 12 شهراً. تفضل عموماً المدرات البولية المثبِّة للبوتاسيوم (amiloride) بتوليفة ثابتة الجرعة مع الثيازيد (CO-amilozide) أكثر من استعمال مدر بولي ثابت الجرعة ومستحضرات كلوريد البوتاسيوم (أغلب الإضافات تكون غير كافية، النموذجي 8 ميلي مول من KCL).

إن لتضبيب توازن البوتاسيوم أهمية خاصة إذا كان المريض يتناول الديجوكسين digoxin أيضاً (يؤيد نقص بوتاسيوم الدم فعل الديجوكسين). وبسبب اختطار فرط بوتاسيوم الدم، عادة ما يجب اجتناب الأميلوريد amiloride عند المرضى الذين يتناولون مثبطات ACE ما لم تكن وظيفة الكلية طبيعية.

الامتثال (المطاوعة) Compliance تشكل المعالجة بأدوية متعددة مشكلة هامة في مطاوعة المرضى. ولما كانت المعالجة سوف تكون دائمة فإنه من المفيد محاولة إيجاد التدبير الأفضل

يجب أن ينقص ضغط الدم، في هذه الحالات، خلال مساق علاجي Course من ساعة واحدة. عند المصابين بأم الدم المسلّخة dissecting aneurysm حيثما قد يكون ضغط الدم لديهم طبيعياً تماماً قبل التسليخ، يكون هدف ضغط الدم هو 70/110 ميلي متر زئبق. وخلافاً لذلك حتى التخفيض القليل للضغط سيؤدي عادة إلى التخلص من الحالة الطارئة.

فرط ضغط الدم المتسارع Accelerated phase الذي سُمي سابقاً بفرط ضغط الدم الخبيث لأن نقص معالجته يعدّ نذيراً بالموت بعد سنة واحدة من التشخيص. يتميز باثولوجياً بنخر شبيه الفيرين fibrinoid necrosis في الشرايين الصغيرة. يعدّ فقد التنظيم الذاتي للدوران الدماغي والكلوي عاقبة هامة، إذ إنّ أيّ إنقاص في ضغط الدم سوف يسبب انخفاضاً نسبياً في إرواء هذه الأعضاء. ولابدّ من عدم إنقاص ضغط الدم الانبساطي أكثر من 20 ميلي متر زئبق في اليوم الأول من المعالجة. وتجاهل هذا يعدّ اختطاراً لاحتشاء الدماغ.



الشكل 23.3: مبيان فين Venn يوضح تقاطع ثلاث حالات سريرية متراكبة محددة في النص

المعالجة Treatment تكون المعالجة، ما لم يكن هناك مانع للاستعمال، في كل دوائر مبيان فين Venn بحصار بيتا β blockade مثل الأتينولول atenolol 25 أو 50 ميلي غرام فمويّاً. يجب أن يضاف موسّع للأوعية في الحالات الإسعافية وريديّاً.

والأفضل نظرياً إعطاء تسريب وريدي لموسع الأوعية أي النتروبروسيد nitroprusside ولكنه بديل غير عملي. يجب عدم استعمال موسّع الأوعية في أم الدم المسلّخة ما لم يعط

لكل مريض على نحو فردي. سوف تكون جرعة وحيدة يومياً مثالية ولتحصيل ذلك تستعمل مستحضرات ذات إطلاق مستمر بتوليفة ثابتة الجرعة. تتضمن الأمثلة: Tenoric (أتينولول + كلورتاليدون) Tenif (أتينولول + نيفيديين) و Zestoretic (ليزينوبريل + هيدروكلوروثيازيد).

المعالجة الإسعافية لفرط ضغط الدم

TREATMENT OF HYPERTENSION EMERGENECIES

لا بدّ من تمييز الظروف الثلاثة التي توجد منفصلة أو مشتركة - راجع مبيان فين Venn Diagram (الشكل 3.23)³⁴ الذي يؤكد على ما يلي:

- لا يعدّ فرط ضغط الدم الوخيم بحد ذاته استطباً ملحاً (أو كبيراً) لإنقاص ضغط الدم.
- أحياناً قد يتطلب ضغط الدم (BP) القيام بتخفيضه إسعافياً (عاجلاً) ولو كان فرط ضغط الدم غير وخيم، خاصة عندما يرتفع ضغط الدم بسرعة.
- نادراً ما يتطلب الطور المتسارع لفرط ضغط الدم (الخبيث) إلى الإنقاص، ويجب أن يعدّ بدلاً من ذلك استطباً لإنقاص ضغط الدم ببطء خلال بضعة أيام.

نادراً ما يكون هناك استطباً لإنقاص ضغط الدم الفوري وتتضمن هذه الحالات:

- اعتلال الدماغ بفرط ضغط الدم (تتضمن الارتعاج eclampsia).
- فشل البطين الأيسر الحاد (الناتج عن فرط ضغط الدم).
- أم الدم المسلّخة.

³⁴ ج فين J.venn (1834 - 1923) فيلسوف إنكليزي تبنى طريقة متبانية diagrammatic لايضاح المقترحات بالدوائر الشاملة والاستثنائية (القاموس الوطني للسيرة الذاتية). إن أي حَجّ طبي إلى كامبردج حيث كان "فين" يعمل، يجب أن يذهب إلى غونفيل وكلية كيو (سميت باسم مؤسسها، دكتور كيو، طبيب في محكمة تودور، والرئيس الأول لكلية لندن، في القرن السادس عشر)، لأن نوافذ الزجاج الملونة تحتفل بدوائر فين Venn، ويستطيع الزائر أن يرى صورة الطبيب الشهير كيان، وليم هارفي.

الدورانسي. تعدُّ مثبطات ACE (بالنتيجة مناهضات مستقبل الأنجيوتنسين ATI) من موانع الاستعمال المطلقة خلال الحمل، لأنها تسبب موت الجنين ولاسيما في الأثلوث الأوسط من الحمل. لا توجد بينة نهائية بأن مثبطات ACE - أو أي من الأدوية الخافضة لضغط الدم الشائعة ماسخة، والنساء اللواتي يصبحن حوامل أثناء تناول هذه الأدوية يجب أن يشعرن بالأمان، ولكن يجب أن يوقفن مثبط ACE أو مناهض مستقبله ATI أيضاً.

يسبب ارتفاع ضغط الدم والبيلة البروتينية (ما قبل الارتجاج) في مضاعفات الحمل، وقد تصل إلى نوبة الارتجاج، التي تعدُّ السبب الرئيسي للوفيات عند الأم والطفل. تقوم سلفات المغنيزيوم Magnesium sulphate بتخفيف اختطار الترقى إلى الارتجاج بمقدار النصف (يعطى نموذجياً 4 غرامات وريدياً على مدى 5 - 10 دقائق ثم تتبع بغرام واحد كل ساعة تسرياً وريدياً لمدة 24 ساعة بعد آخر نوبة)³⁶. إذا أصيبت المرأة بنوبة واحدة (تعالج بالديازيپام) ثم التدبير بالمغنيزيوم الذي يعلو على الديازيپام والفينيتوين في الوقاية من نوب أخرى³⁷.

قدم تقرير عن استعمال الأسبرين بجرعة منخفضة في دراسات باكراً بأنه ينقص من مرحلة ما قبل الارتجاج عند النساء المخاطر ولكن تحليل ميتا meta-analysis الحديث لم يدعم هذا. لذا لا يُحبذ استعمال الأسبرين روتينياً.

التأثيرات غير المرغوبة مع الأدوية الخافضة لضغط

الدم

NWANTED INTERACTIONS WITH ANTIHYPERTENSIVES DRUGS

وُصفت التأثيرات النوعية عند ذكر الأدوية الفردية. وأما ما يلي فهو أمثلة عامة حول هذه المجموعة المتنوعة من الأدوية. الكحول Alcohol يعدُّ العامل المساهم الأشيع، بل هو

³⁶ The Magpie Trial Collaborative Group 2002 Lancet 359: 1877 - 1890.

³⁷ The Eclampsia Trial Collaborative Group 1995 Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 345: 1455 - 1463.

المرضى حاصراً لبينا إذ أنَّ أي زيادة في السرعة ترفع الضربة النبضية pulse stroke على نحو غير مرغوب فيه. يقدم اللايتالول طريقة ملائمة لمعالجة جميع المرضى ضمن الدوائر الثلاثة (ما عدا المصابين بالربو). تستخدم المعالجة الملائمة إما حقناً أو عن طريق الفم ولا تعدُّ أكثر فعالية لذا يجب إشراكها مع مستحضر ذي فعل مديد من النيفيديبين فموياً، وذلك عندما يُطلب إنقاص أكثر لضغط الدم.

يجب استعمال الجرعات المنخفضة من جميع الأدوية الخافضة لضغط الدم المستعملة حديثاً أو في حال اختلال الوظيفة الكلوية.

يجب البدء بالمعالجة الصائبة الفموية لفرط ضغط الدم الوخيم في الحال اذا أمكن ذلك، نادراً ما يكون ضرورياً استعمال المعالجة حقناً لأكثر من 48 ساعة.

فرط الضغط أثناء الحمل

PREGNANCY HYPERTENSION

تحسن المعالجة الفعالة لفرط ضغط الدم المحرض بالحمل من النجاة الجنينية والفترة المحيطة بالولادة. ثمة نقص في البينة التجريبية السريرية التي تجبذ دواءً على آخر بدلاً من ذلك. يعكس استعمال الدواء مدة الاستعمال الطويلة دون ضرر واضح للجنين. لذا لا يزال الميثيل دوبا Methyldopa الخيار الدوائي عند العديد من الأطباء المولدين³⁵ تعدُّ مُحصرات قنوات الكالسيوم (خاصة النيفيديبين) من أدوية الخط الثاني الشائعة، يعدُّ الهيدرالازين مُحصر β - لاجتئاب تسرع القلب المرعج. غالباً ما تكون مُحصرات β - (لايتالول والأتينولول) فعالة وهي أدوية الاختيار في الأثلوث الثالث من الحمل؛ ثمة بينة سرديّة anecdotal evidence تشير إلى تأخر النمو باستعمال مُحصر بيتا في الأثلوث الأول والثاني من الحمل. تنقص المُدرات البولية من فرصة تطور ما قبل الارتجاج pre-eclampsia ولكن يتجنب استعمالها من أجل ما قبل الارتجاج لأن المريضات يكنّ مصابات مسبقاً بتقلص في الحجم

³⁵ ميثيل دوبا: Methyldopa: تظهر الدراسات المتابعة وجود اعتلال فكري عند الأطفال حتى عمر 7.5 سنوات (راجع، من أجل الأيتنول، Butters L

المدرات البولية، التي ربما تتداخل مع الوظيفة الجنسية عند الذكر التي يعبر عنها بفشل الدفق أو صعوبة استمرار النعوظ. تؤكد التجارب المُفَل ذات الشواهد placebo-controlled trials مع ذلك على أنه عَرَض شائع عند الذكور غير المعالجين (يقترَب أحياناً إلى 20 - 30%). ربما يترابط فرط ضغط الدم أيضاً مع ازدياد احتطار حلل الوظيفة الجنسية إذ يعدُّ فقد إنتاج أكسيد النتريك NO من البطانة الوعائية ملمحاً مبكراً للفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض. إنَّ وضع اللوم على الدواء الخافض لضغط الدم غير صحيح في أغلب الحالات، ولاسيما الأدوية من الفئات الجديدة. لقد ذكرت التقارير بأن مُحصرات قنوات الكالسيوم ومثبطات ACE ومناهضات مستقبل (AT₁) انجيوتنسين II جميعها لا تختلف عن الغفل من حيث معدلات حلل الوظيفة الجنسية. أما في حال استدامة الأعراض مع هذه الأدوية فيجب البحث عن الأسباب الأخرى، ولا بدُّ من الإصغاء للمريض وطمأنته بأنه ليس من الضروري أن يلوم الدواء، يعدُّ الخلل الوظيفي الجنسي كتأثير دوائي ضائر سبباً فعلاً لفشل المطاوعة، يمكن استعمال السيلدينافيل Sildenafil (فياغرا Viagra). بمأموية عند المرضى الذين يأخذون أحد الأدوية الخافضة لضغط الدم الشائعة الاستعمال.

إضافة للاهتمامات حول الإنجاز الجنسي عند المصابين بفرط ضغط الدم المعالجين، فقد يكون هناك قلق حول اللياقة بعد ذاتها في محاولة الاتصال. يكون الخطر الحقيقي المحتمل هو العمر Age والتزامن مع مرض الشريان التاجي.

الاتصال الجنسي والجهاز القلبي الوعائي

SEXUAL INTERCOURSE AND THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

يترافق الاتصال الجنسي مع هزة الجماع orgasm بتبدلات فيزيولوجية سريعة عابرة مثل تسرع القلب يصل حتى 180 ضربة/دقيقة، أي بزيادة أكثر من 100 ضربة/دقيقة قد يحدث بدقيقة واحدة. قد يرتفع الضغط الدموي الانقباضي إلى 120 ميلي متر زئبق والانقباضي إلى 50 ميلي متر زئبق. قد تترافق هزة الجماع بضغط عابر 230 - 130 ميلي متر زئبق حتى

سبب في فرط ضغط الدم، ويجب دائماً أخذه بعين الاعتبار كسبب في الاستجابة للمعالجة أو فشلها (قد يفيد قياس غاماغلوتاميل ناقله الأمين γ -glutamyl transpeptidase والحجم الكريوي الوسطي للكريه الحمراء).

تخليق البروستاغلاندين Prostaglandin: توهن مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) مثل الاندوميثاسين التأثير الخافض لضغط الدم لمُحصرات المستقبل β الأدرينية وللمدرات البولية، ربما بتثبيط تخليق البروستاغلاندينات الكلوية الموسعة للأوعية. قد يكون هذا التأثير هاماً عند استعمال المدر البولي من أجل فشل البطين الأيسر الوخيم.

التثبيط الإنزيمي Enzyme inhibition يثبط السيبروفلو كساسين ciprofloxacin والسيتميتدين الاستقلاب الكبدي لمُحصرات المستقبل β بيتا الأدرينية الذوابة بالشحم مثل ميتوبرولول metoprolol واللايتالول، والبروبرانولول، فتزيد من تأثيراته وقد يسبب الميثيل دوبا methyldopa مع مثبط أكسيداز أحادي الأمين MAOI الإثارة والهلوس.

المناهضة الفارماكولوجية pharmacological antagonism قد تؤدي محاكيات الودي مثل الأمفيتامين amphetamine والفينيتولامين phentolamine (الموجودة في مفقدات الشهية أي المقهومات وعلاجات الزكام والسعال) إلى فقدان التأثير الخافض لضغط الدم، ويؤدي في الحقيقة إلى تفاعل فرط ضغط الدم عندما يؤخذ من قبل مريض يأخذ مسبقاً مُحصر مستقبل B الأدرينية، نتيجة عدم معاكسته unopposed بتثبيبه ألفا الأدرينية. التخدير الجراحي Surgical anaesthesia قد يؤدي التخدير الجراحي إلى انخفاض سريع في ضغط الدم عند المرضى الذين يتناولون خافضات ضغط الدم، ويجب عدم تبديل المعالجة الخافضة لضغط الدم بأسلوب روتيني قبل الجراحة، رغم أنه من الواضح أنها قد تسبب مضاعفات للرعاية أثناء العملية وبعدها. يجب أن يعلم تقني التخدير بذلك.

الوظيفة الجنسية والأدوية القلبية الوعائية

Sexual function and cardiovascular drugs

تتداخل جميع الأدوية مع النشاط الودي المستقل بما فيها

تتقص من عمل القلب إما على نحو مباشر أو بخفض المقاومة الوعائية المحيطة.

• يفعل إحصار بيتا على نحو رئيسي بإنقاص ناتج القلب، ويفعل حصار قنوات الكالسيوم على نحو انتقائي على التوسيع الشرياني، وقد يستعملان في كلا الحالتين.

• تعد موسعات الأوعية الأخرى ملائمة وتفضل في فرط ضغط الدم (مثبطات ACE، مضاهات مستقبل AT_1 أنجيوتنسين ومُحصرات مستقبله ألفا الأدرينية) أو في الذبحة (الفرات).

• تتطلب معالجة احتشاء عضل القلب حالات الخثرة Thrombolysis، والأسبرين، وحصار المستقبل β الأدرينية بأسلوب حاد، يستمر للدواءين الآخران لمدة سنتين على الأقل كوقاية ثانوية من أي احتشاء عضلي قلبي آخر.

• تتضمن الخطوات الأخرى الهامة في الوقاية الثانوية مثبطات ACE والستاتينات Statins عند المرضى الانتقائيين المصابين بفشل قلبي وفرط كولسترول الدم على التوالي.

فرط ضغط الدم الرئوي

Pulmonary Hypertension

تحدد المعالجة حسب السبب المُستَظَن. عندما تكون الحالة ثانوية لنقص التأكسج Hypoxia المرافقة للداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD، فإن المعالجة المديدة بالأكسجين تُحسن الأعراض والإنذار؛ تكون مضادات التخثر أساسية عندما يكون السبب صمات رئوية pulmonary emboli متعددة.

فرط ضغط الدم الرئوي الأولي: قد يعطي الفيراباميل Verapamil منفعة أعراضية، وكذلك التسريب الوريدي المستمر للبروستاغلاندين. توحى البيئة بأن الإندوثيلين endothelin، وهو مضيق وعائي داخلي المنشأ قوي، قد يؤدي دوراً ممرضاً، وقد يحسن البوسنتان bosentan وهو مناهض لمستقبل الإندوثيلين تحمّل الجهد. يوصى بزرع القلب والرئة عند المرضى الفتيان.

ورم القواتم Pheochromocytoma

عادة ما ينشأ هذا الورم ذو النسيج الأليف للكروم

عند الأفراد ذوي الضغط الدموي السوي. قد تحدث شذوذات في مخطط كهربية القلب ECG عند الأصحاء من الرجال والنساء. قد تزداد سرعة التنفس إلى حوالي ضربة 60/دقيقة.

يفضل التكهن بأن مثل هذه التبدلات قد توحى بالمرض لغير السليم (مع فرط ضغط الدم، أو الذبحة الصدرية، أو ما بعد احتشاء عضل القلب). تحدث الوفيات المفاجئة خلال فترة قصيرة من الاتصال الجنسي أو بعده (رجفان بطئسي أو نزف تحت العنكبوتية)، وعادة ما يحصل في ظروف سرية، مثلاً في مخدع العشيق، أو عندما يكون هناك علاقة ما بين رجل مسن وامرأة فتية، رغم أن هذا يعكس تحيز bias الصحافة فقط. ذكرت التقارير في سلسلة واحدة، بأن مجموع الوفيات 0.6% تعزى إلى الاتصال الجنسي وحوالي نصف الوفيات يكون المرض القلبي موجوداً سابقاً.

من الواضح أنه من غير المرغوب عند المريض المسن المصاب بمرض قلبي تاجي أن يطمح ليكون بمستويات ديناميكية دموية سهلة المنال كما هو اليافع.

ثمة بضعة سجلات عن الوفيات القلبية الوعائية المفاجئة بين النساء تحت هذه الظروف. إذا كان هناك اهتمام كبير حول الإجهاد القلبي الوعائي (فرط ضغط الدم، أو اضطراب النظم) خلال الاتصال الجنسي في كلا الجنسين، فقد تبرر جرعة لابتالول قبل ساعتين من الممارسة الجنسية (مع مراعاة المعالجة الأخرى المستعملة مسبقاً). لقد لوحظ أن المرضى الذين يأخذون مُحصر بيتا باستمرار للوقاية من الذبحة تناقص لديهم ذروة سرعة القلب خلال الجماع من 122 إلى 82 ضربة/دقيقة.

يجب أن يستعمل المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية أيضاً ثلاثي نترات الغليسيريل أو ثنائي نترات الايزوسوربيد المعتاد للوقاية قبل الاتصال الجنسي بعشر دقائق. ويجب أن يُحذروا من التأثير المमित الكامن للسيلدينافيل sildenafil (Viagra) مع النترات nitrates (راجع الفصل 26).

الملخص

• تتطلب معالجة كل من فرط ضغط الدم والذبحة الصدرية أدوية

ذلك.

تتوافر أنواع من الاختبارات الفارماكولوجية الآن. ويفضل إنجازها في وحدات متخصصة لاجتناب النتائج الخاطئة، مثل اختبار كبت الكولوندين، وتعدُّ اختبارات التحريض خطيرة. ينه ورم القواتم أيضاً إفراز نوب فرط ضغط الدم وإحداثها بالميتوكلوبراميد أو بأي دواء يطلق الهستامين (الأفيونيات، الكورار، تريثيفان). يجب البحث دائماً عن بيئة كيميائية حيوية تسبق التعقب الشعاعي للورم. يعدُّ قياس الأدرينالين البلازمي المضبوط قِيماً في تحديد ما إذا كان الورم في الكظر أم خارج الكظر، إذ تستطيع أورام الكظر فقط أن تخلق الأدرينالين. لأن الإنزيم الذي يعمل على أمثلة (ميثلات methylates) النورأدرينالين إلى أدرينالين يحتاج لأن يتحرض بتركيز الكورتيزول الذي يكون أعلى من التركيز الطبيعي الدوراني. يوجد مثل هذا التركيز في غدة الكظر الطبيعية بوساطة الدوران قبل الشعيرات من قشر الكظر إلى لب الكظر. يحدث تمزيق متري عند نمو الورم، إذ قد تتوقف الأورام الكظرية الكبيرة عن إفراز الأدرينالين.

ضبط ضغط الدم Control of blood pressure قبل

الجراحة أو عندما لا استطاع نزع الورم بحصار المستقبلات ألفا الأدرينية التي تعكس التضيق الوعائي. قد يتطلب حصار بيتا أيضاً للتحكم بتسرع القلب عند المصابين بأورام مفرزة للأدرينالين. إذ يعمل الأدرينالين المفرز كما شرح سابقاً إلى الانخفاض عند تضخم الأورام، عادةً ما لا يكون تسرع القلب مشكلة رئيسية. قد لا يقطع البدء بالمعالجة بأحد مُحصرات ألفا تسرع القلب إذ لم يعد هناك تفعيل مبهمي محرض لمستقبلات الضغط مقابل تنبيه مستقبلات بيتا في القلب. يجب عدم الانفراد مطلقاً بإعطاء مُحصر مستقبلات بيتا فقط، لأن إلغاء التأثيرات

chromaffin في لب الكظر، ويفرز النورأدرينالين بصفة أساسية، ولكن يفرز أيضاً كميات متغيرة من الأدرينالين. وترتبط الأعراض بذلك. قد يكون فرط ضغط الدم مستمراً أو متقطعاً. إذا كان الورم يفرز النورأدرينالين فقط، الذي ينه مستقبلات ألفا وبيتا -1، فيترافق ارتفاع ضغط الدم مع بطء قلبي انعكاسي ناتج عن تفعيل مبهمي، وهذا كافٍ للتغلب على تأثير تنبيه مستقبل بيتا -1 المؤثر في الميقاتية القلبية. يفيد التعرف على بطء القلب خلال زمن الأعراض المحرصة بالكاتيكولامين (مثل القلق، والرعاش والتعرق) في تيقظ الطبيب وتنبيهه إلى هذا العرض النادر المحتمل؛ يقترن التفعيل العصبي الودي الفيزيولوجي مع السحب المبهمي، ويسبب تسرعاً قليباً. إذا كان الورم يفرز الأدرينالين الذي ينه مستقبلات ألفا، β_1 و β_2 الأدرينية، فإن ضغط الدم وسرعة القلب يتبدلان بموازاة ذلك. لأن تنبيه المستقبلات β_2 الموسعة للأوعية في شرايين المقاومة توهم من ارتفاع ضغط الدم الانبساطي، ويكون تفعيل المبهم غير كافٍ، وهذا يقابل تأثير توليفة لمستقبلتي β_1 و β_2 على الميقاتية chronotropic القلبية.

اختبارات تشخيصية Diagnostic tests تتضمن قياسات

مستقبلات الكاتيكولامين في البول المتبوعة بقياس تراكيز الكاتيكولامين في الدم، عندما تكون نتائج البول ملتبسة أو عالية. إن تدخل التقنيات التحليلية العصرية مع الأدوية والنظام الغذائي أقل ازعاجاً مما سبق. قد تبدل الأدوية الخافضة لفرط ضغط الدم تراكيز الكاتيكولامينات (خاصة عند الذين يتحرض لديهم النشاط الودي بطريقة انعكاسية، مثل موسعات الأوعية). قد تحدث حينها نتائج إيجابية كاذبة وقد خضع المرضى في السابق لعمليات³⁸ غير ضرورية بسبب

³⁸ يجب عدم تجاهل الاختبار الإيجابي من ناحية أخرى. إذ طُلب من مخبر الكيمياء السريرية في المستشفى في عام 1954 البدء بالمقاييس البيولوجية biological assay للكاتيكولامينات catecholamines في البول. اختبر رئيس المخبر بول موظفي المخبر للحصول على مجال مرجعي reference range للمقاييس. كانت جميعها سلبية ما عدا عينة بوله التي كانت إيجابية بقوة. كان يشعر بأنه بحالة جيدة فيما يتعلق بالنتيجة التي بينها الاختبار الناقص النوعية. أصبح مقياس التآلق fluorometric assay متاحاً بعد سنتين. اختبرت أبوال urines موظفي المخبر ثانية وكانت النتائج

نفسها. وكان رئيس المخبر لا يزال يشعر على نحو جيد، وقرر أن يستشير زميله الطبيب physician colleague، بعد عدة أيام وقبل الاستشارة كان يقرأ الصحيفة مهدوء في منزله عند المساء عندما أصيب باحتشاء دماغي بميت fatal cerebral infarction. كشف فتح الجثة autopsy وجود ورم القواتم (Robinson R 1980 Tumours that phaeochromocytoma secrete catecholamines. Wiley, Chichester).

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration 2000. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 355: 1955–1964
- Braunstein J B et al 2000 Unstable angina pectoris. *New England Journal of Medicine* 342: 101–114
- British Cardiac Society (and other Societies) 2000 Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *British Medical Journal* 320: 705–710
- Brown M J 1995 Phaeochromocytoma. In: Weatherall D, Ledingham J, Warrell D (eds) *Oxford textbook of medicine*. Oxford University Press, Oxford, pp. 2553–2557
- Burnier M, Brunner H R 2000 Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 355: 637–645
- Dickerson J E C, Brown M J 1995 Influence of age on general practitioners' definition and treatment of hypertension. *British Medical Journal* 310: 574
- Freemantle N et al 1999 β -blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *British Medical Journal* 318: 1730–1737
- Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Journal of Hypertension* 17: 151–183
- Maxwell S 1999 Emergency management of acute myocardial infarction. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48: 284–298
- Manhapra A, Borzak S 2000 Treatment possibilities for unstable angina. *British Medical Journal* 321: 1269–1275
- Maynard S J et al 2000 Management of acute coronary syndromes. *British Medical Journal* 321: 220–223
- Messerli F H 1995 This day 50 years ago. *New England Journal of Medicine* 332: 1038–1039 (An account of the hypertension and stroke suffered by US President F D Roosevelt.)
- Norwegian Multicentre Study Group 1981 Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 304: 803 — a classic
- O'Brien E et al 2000 Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *British Medical Journal* 320: 1128–1134
- Pahor M et al 2000 Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 356: 1949–1954

الموسعة للأوعية الأدرينالية يترك التأثيرات القوية دون مقابل. قد يستعمل مُحصر بيتا عند أي مريض مشتبَه بإصابته بورم القواتم ويُراوَّغ circumvented هذا الورم بالاستعمال المُتعقّل للجرعة المنخفضة من حاصر β_1 الانتقائي (مثل 5 bisoprolol ميلي غرام) التي لن تقي من التوسع الوعائي المحرض بالأدرينالين.

إن مُحصر ألفا المفضل في ورم القواتم ليس أحد مُحصرات α الانتقائية، كما هو أساسي لفرط ضغط الدم، ولكنه مُحصر ألفا اللاعكوس أي الفينوكسي بنزامين phenoxy-benzamine، الذي لا يستطيع حصاره أن يتغلب على موجة الكاتيكولامينات. يجب أن تكون المعالجة لعدة أسابيع، قبل الجراحة إن أمكن ذلك، بحيث يسمح بنفاذ الحجم داخل الأوعية الذي يكون دائماً موجوداً على نحو احتياطي عند مرضى ورم القواتم.

أثناء النزع الجراحي During surgical removal
الفينيتولامين (أو تروبروسيد الصوديوم)، يجب أن يكون خلال النزع الجراحي في متناول اليد لضبط ارتفاع ضغط الدم عند تدبير الورم. عندما تُثبَّت الأوردة الكظرية فغالباً ما يتطلب ذلك التثبيت صيانة ضغط الدم حتى بعد حصار ألفا الكافي قبل الجراحة. إذا كانت الحاجة للتسريب موجودة، فإن الإيزوبرينالين أكثر استعمالاً من ناهض معناد لألفا، إذ يكون المريض غير حساس نتيجة وجود حصار مستقبلات ألفا الأدرينية.

ميتيروسين *Mietirosine* (ألفا ميثيل تيروزين) استعمل بنجاح أحياناً لحصار الكاتيكولامينات في التحليل الخبيث في ورم القواتم.

ميتايدوبنزيلغوانيدين *Metaiodobenzylguanidine* (MIBG) ومضاهة الغوانيثيدين) يؤخذ بشدّة من قبل النسيج ويتركز بوزن القواتم. يسمح اليود الموسوم شعاعياً في MIBG (131 MIBG) بمعرفة توزيع الأورام واكتشاف الانتقالات، وكذلك يسمح بالتشعيع العلاجي الانتقائي للانتقالات الوظيفية أو الأنسجة الأخرى ذات النسيج الأليف للكروم مثل الورم السرطاني.

- protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358: 1305
- Stewart P M 1999 Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 353: 1341–1347
- Vaughan O J, Delanty N 2000 Hypertensive emergencies. *Lancet* 356: 411–417
- Ylä-Herttuala S, Martin J F 2000 Cardiovascular gene therapy. *Lancet* 355: 213–222
- Parker J D, Parker J O 1998 Nitrate therapy for stable angina pectoris. *New England Journal of Medicine* 338: 520–531
- Redman C W G, Roberts J M 1995 Management of pre-eclampsia. *Lancet* 341: 1451–1454
- Robson J et al 2000 Estimating cardiovascular risk for primary prevention: outstanding questions for primary care. *British Medical Journal* 320: 702–704
- Safian R D, Textor S C 2001 Renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 334: 431–442
- Staessen J A, Wang J-G, Thijs L 2001 Cardiovascular

اضطراب النظم القلبي والفشل القلبي

Cardiac arrhythmia and cardiac failure

الملخص

تعد الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب النظم القلبي معقدة، وتفيد الأفعال الدوائية في إيقافها أو ضبطها بالتساوي. ومع أن العديد من المصابين باضطراب النظم يستجيبون جيداً للمعالجة بالأدوية، فإن المعرفة العملية لتأثيراتها واستجاباتها توفر حدوث الكثير من اللانظمية، عدم انتظام الضربة القلبية التي تكون مزعجة وقد تكون مميتة. أصبحت الآليات التي من خلالها قد يستمر الفشل القلبي مفهومة أكثر الآن، وإن الانتقاء الحذر للأدوية ورصدها يحقق تأثيراً رئيسياً على معدل الوفيات والمرضاة في هذه الحالة.

- أدوية اضطراب النظم القلبي.
- الأدوية الرئيسية حسب الصنف.
- معالجات نوعية، وتتضمن ما يستعمل في توقف القلب.
- الأدوية المستعملة في فشل القلب.

لجميع مضادات اضطرابات النظم أن تولد أيضاً اضطرابات النظم، ويجب أن تستعمل فقط عند وجود الاستجابات الواضحة فقط. وتؤثر كذلك العوامل المضادة لاضطرابات النظم بأسلوب سلبي على التقلص القلبي بدرجة مختلفة (عدا الديجوكسين والأميودارون).

إن السبب الثاني للحرص في المعالجة المضادة لاضطراب النظم هو الفجوة ما بين معرفة آليات الفعل والاستعمالات السريرية. إذ نستطيع من الجانب الفيزيولوجي، رؤية التولد التلقائي وانتشار الدفعة القلبية cardiainpulse التي تتطلب توليفة من النسيج الموصلة المتخصصة والتوصيل بين الخلايا العضلية. يتغلب القلب أيضاً على المشاكل باستعمال النواظم المختلفة pacemakers. ربما لا تزال الأدوية المتوافرة في مرحلة مبكرة من التطور وكذلك الأفعال المضادة لاضطراب النظم مثل النسي يمتلكها الأدينوزين Adenosine لا تزال تكشف بالصدفة.

يتدخل الأطباء والأدوية في الأفعال الفيزيولوجية الكهربائية القلبية بطريقة خطيرة. إذ قد يُدبر الحالات الإسعافية أصغر أطباء الفريق، وعندها تكون بعض التوصيات الروتينية ضرورية. يتطلب التشخيص أو المعالجة الانتقائية المزمنة، أو اضطراب النظم الانتياحي مهارة أكبر لضمان تحصيل التوازن الصحيح ما بين الاختطار والمنفعة. ويصعب جداً إثبات سلامة الأدوية المضادة لاضطراب النظم أو إثبات أن نجاعتها تفوق الخيارات العلاجية الأخرى (غير الدوائية).

أدوية اضطراب النظم القلبي

Drugs for cardiac arrhythmias

أغراض المعالجة OBJECTIVES OF TREATMENT

ثمة غرضان من المعالجة هما:

- إنقاص المراضة.
- إنقاص معدل الوفيات.

كثيراً ما تكون اضطرابات النظم لأعراضية asymptomatic ولكنها قد تكون مميتة. يقدر بأن حوالي 70000 وفاة سنوياً تُوصف كاضطراب نظم بطينية في المملكة المتحدة. يمكن

بعض الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية

SOME PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ثمة غمطان واسعان من النسيج القلبي.

يشكل النمط الأول العضلة القلبية الاعتيادية (الأذنية

والبطينية) المسؤولة عن اندفاع الفعل القلبي.

بينما يشكل النمط الثاني النسيج الموصل المتخصص

الذي يتدعى الدفعة الكهربائية ويُحدد ترتيب تقلص

الخلايا العضلية. تسمى الخاصّة الهامة القادرة على تشكل

الدفعات impulses التلقائية العفوية spontaneously

automaticity وتكون ملمحاً من أجزاء معينة من النسيج

الموصل مثل العقدة الجيبية الأذنية (SA) أو العقدة الأذنية

البطينية (AV). تنفرغ العقدة الجيبية الأذنية تفرغاً تلقائياً ذا

توتر عالي، 70 مرة في الدقيقة، ولذا فهي تضبط سرعة التقلص

القلبي، مما يجعل الخلايا القاصية في الجهاز القلبي تقذح

fire بسرعة أكبر مما لو كانت تلقائية، فهي خلايا ناطمة

Pacemaker. إذا فشلت وظيفة العقدة الجيبية الأذنية،

فسيسيطر الجزء الأسرع التالي. وغالباً ما يكون هذا الجزء

العقدة الأذنية البطينية (45 تفرغاً بالدقيقة) أو جملة هيس -

بوركينسي (25 تفرغاً بالدقيقة).

إن سرعة تبدل التفرغ التلقائي أو شدود الآلية الذي تتولد

منها الدفعة من مركز العقد أو النسيج الموصل هي أحد

أسباب اضطراب النظم القلبي مثل الرجفان الأذني أو

الرفرفة أو تسرع القلب.

الحركات الأيونية داخل الخلايا القلبية وخارجها

Ionic movements into and out cardiac cells

تعرض جميع خلايا الجسم تقريباً فرقاً في الفولطية الكهربائية

بين داخلها وظاهرها، أي الجهد الغشائي membrane

potential. إن بعض الخلايا، التي تتضمن الخلايا الموصلة

والتقلصية contracting في القلب، قابلة للاستثارة؛ إذ يبذل

أي منه ملائم خصائص غشاء الخلية، وتجري الأيونات Ions

عبر الغشاء محدثة جهد الفعل action potential. ينتشر هذا

إلى الخلايا المجاورة، فمثلاً توصّل كدفعة كهربية وعندما تصل

إلى الخلية العضلية تسبب لها تقلصاً، يدعى هذا تقارن

الاستثارة والتقلص excitation-contraction coupling.

يكون داخل الخلية في حالة الراحة resting state (أعماط

الموصلة والتقلصية) ذا كهرية سلبية بالنسبة لخارج الخلية

وينتج ذلك عن استعداد الأيونات (ولاسيما الصوديوم،

والبوتاسيوم، والكالسيوم) لعبور أغشيتها، أي تكون مستقطبة

polarized. ينتج عن التبدلات الأيونية لجهد الفعل في البداية

عودة توزع سريع للأيونات التي تبدل الجهد إلى الإيجابية

ضمن الخلية (زوال الاستقطاب depolarization)؛ يسترد بعد

ذلك جريان الأيونات اللاحق والبطيء ويبقى بعد ذلك جهد

الراحة resting potential (عودة الاستقطاب repolari-

sation). قد تنفصل هذه الحركات الأيونية إلى الأطوار

phases التي توصف باختصار هنا وفي (الشكل 1.25)،

لكي تساعد على شرح أفعال الأدوية المضادة لاضطراب

النظم¹.

تصنيف الأدوية المضادة لاضطراب النظم

CLASSIFICATION OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS

يستند هذا التصنيف جزئياً على أطوار الدورة القلبية

المرسومة في (الشكل 1.24).

الطور 0: يشكل نزع الاستقطاب السريع في غشاء الخلية

الذي يرتبط مع تدفق سريع لأيونات الصوديوم عبر القنوات

ذات النفوذية الانتقائية لهذه الشوارد.

الطور 1: يكون ذا دور أولي قصير من عودة الاستقطاب

التي تتدفق فيه أيونات البوتاسيوم.

الطور 2: هو طور ينتج فيه تأخير عودة الاستقطاب

بدرجة رئيسية بسبب الحركة البطيئة لأيونات الكالسيوم من

خارج الخلية إلى داخل الخلية عبر القنوات التي تكون ذات

نفوذية انتقائية لهذه الأيونات.

الطور 3: هو طور ثانٍ من عودة الاستقطاب السريع

تتحرك خلالها أيونات البوتاسيوم إلى خارج الخلية.

¹ Grace AA, Camm A J 2000 Cardiovascular Research 45: 43

أن تعيد إثارة الخلايا التي قُدمت الدفعة الأصلية، فتصبح استشارة عودة الدخول *re-entrant* راسخة وقد تسبب اضطراباً نظمياً، مثل تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي. ربّما تنجم معظم اضطرابات النظم القلبية عن:

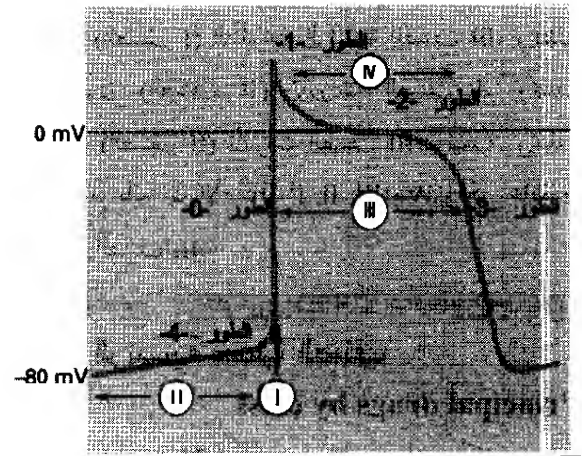
- اختلال التوصيل في جزء من الجهاز الذي يؤدي إلى تشكل دارات عودة الدخول *re-entry circuits* (>90% من تسرعات القلب) أو
- تبدل سرعة التفريغ التلقائية في النسيج الموصل. يبدو أن بعض النواظم المنتبذة *ectopic pacemakers* تعتمد على السّوق الأدرينسي *Adrenergic drive*.

تصنيف الأدوية CLASSIFICATION OF DRUGS

يعدّ تصنيف فوغان - ويليامز² للأدوية المضادة لاضطراب النظم التصنيف الأشيع استعمالاً. وعلاوة على ميزات هذا التصنيف فإنه يقوم بتوفير ملخص مفيد للإحالة إلى زمر دوائية خاصة أو أفعال دوائية خاصة.

الصنف الأول I: حصار قناة الصوديوم sodium channel blockade. تُقيّد هذه الأدوية تدفق الصوديوم السريع خلال الطور 0 ولذا تقلل من السرعة الأعظمية لزوال الاستقطاب. والمصطلح الآخر لهذه الخاصة هو النشاط المثبت للغشاء، قد تسهم بإيقاف اضطرابات النظم بتحديد استجابة الخلايا القلبية للاستشارة. قد يتبع هذا الصنف ما تحت التصنيف التالي:

- الأدوية التي تطيل مدة جهد الفعل والحِران *refractoriness* (مساعدة لفعل الصنف الثالث III). ومنها الكينيدين *quinidine*، وديسوبيرامين *disopyramide*، وبروكايناميد *procainamide*.
- الأدوية التي تقصر مدة جهد الفعل والحِران مثل اللغوكاين *Lignocain* (ليدوكاين *Lidocain*) والميكسيليتين *Mexiletine*.
- الأدوية ذات التأثير المهمل على مدة جهد الفعل والحِران



الشكل 1.24: جهد فعل الخلية القلبية القادرة على زوال الاستقطاب العفوي (التلقائي) - (العقد الجيبية الأذينية أو الأذينية البطينية أو هيس بوركنسي) تشير للأطوار 0 - 4؛ يصور الشكل الزيادة التدريجية للجهد عبر الغشاء *transmembrane potentials* (ميلي فولط) خلال الطور 4؛ لا تتعرض الخلايا غير القادرة على زوال الاستقطاب العفوي لزيادة الفولطاج خلال هذا الطور (راجع النص). أُشير إلى طرز فعل الأصناف الدوائية المضادة لاضطراب النظم I, II, III, IV تبعاً للعلاقة مع هذه الأطوار.

الطور 4: يبدأ بحالة من عودة الاستقطاب الكامل، أما في الخلايا ذات الانقراغ التلقائي فتدخل أيونات البوتاسيوم، وتخرج أيونات الصوديوم والكالسيوم من الخلية، ويصبح بالنتيجة أن داخل الخلية أقل سلبية تدريجياً حتى (العبء) وصول الجهد الذي يسمح بحدوث بزوال الاستقطاب السريع (الطور 0)، وتكرر الدورة، وتتأثر التلقائية أيضاً بالتوتر الودي الشائع. تعتمد الخلايا التي لا تفرغ تلقائياً على وصول جهد الفعل من خلية أخرى لبدء زوال الاستقطاب.

تكون الخلية في الطور الأول والثاني بحالة حرون مطلقة *absolutely refractory* وعاجزة عن الاستجابة لأي منه آخر، ولكن سوف يُزال استقطاب الخلية مرة أخرى خلال الطور الثالث، فترة الحرون النسبي *relative refractory*، إذا كان المنبه قوياً بدرجة كافية. قد يتأخر في نهاية المرض كما في نقص التروية الموضعي أو احتشاء عضلة القلب السابق ترتيب انتقال الدفعة الكهربائية (جهد الفعل) عبر الحملة الموصلة. وقد تنتشر الدفعة التي تنتقل للأسفل إلى ليف بوركنسي الطبيعي إلى الليف الجمار الذي يفشل في النقل والمرور للأعلى في الاتجاه العكسي. إذا كان يجب على الدفعة الراجعة بدورها

² Vaughan Williams E M 1992 Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. *Journal of Clinical Pharmacology* 32: 469 - 977.

مثل الفليكاينيد Flecainide والبروبافينون propafenone.

إن أحد القيم في هذا التصنيف بأن الأدوية في المجموعة IB تكون غير فعالة في معالجة اضطرابات النظم فوق البطينية، بينما تمتلك كلها بعض الفعل على اضطرابات النظم البطينية. لا يفيد هذا التصنيف في شرح سبب اختلاف هذه الأصناف من الناحية التشريحية بنجاحاتها.

الصف الثاني II: حصار الكاتيولامين catecho-lamine blockade. ينقص البروبرانولول ومناهضات المستقبل β الأدرينية خلفية التوتر الردي القلبي، وينقص التفريغ التلقائي (الطور 4) ويحصن ضد النواظم المتنبذة ectopic pacemakers المنبهة أدرينياً.

الصف الثالث III: تطويل الحِران Lengthening of refractoriness. (دون تأثير على تدفق الصوديوم في الطور 0). إن إطالة جهد الفعل القلبي وزيادة الحِران الخلوي إلى ما بعد النقطة الحدية critical point قد يوقف دارة عودة الدخول تماماً، ويقي أو يوقف اضطراب نظم عودة الدخول (راجع أعلاه). مثل الأميودارون amiodarone والسوتالول Sotalol. تثبط هذه الأدوية I_{Kr} ، مركب التنفيل السريع لتيار البوتاسيوم المكرر rectifier الآجل (الطور 3). يُرمز الجين HERG, gene (الجين ذو العلاقة بالأثير البشري a-go-go) وُحيدة رئيسية من البروتين المسؤول عن I_{Kr} .

يشيع استعمال هذه الأدوية الآن، وتتضمن العوامل الجديدة من هذا الصف azimilide, dofetilide.

الصف الرابع IV: حصار قناة الكالسيوم calcium channel blockade. تخمد هذه الأدوية الدخول البطيء لتيار الكالسيوم (الطور 2) وتطيل التوصيل والحِران ولاسيما في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية، الذي قد يشرح فعالية هذه الأدوية في إنهاء تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي ومثاها الفيراباميل Verapamil.

على الرغم من أن الأدوية المضادة لاضطراب النظم قد أُدخلت في هذا التصنيف وفقاً لميزة فعلها الرئيسية، فإن لمعظمها تأثيرات أخرى أيضاً. على سبيل المثال، يمتلك

الكينيدين (الصف I) التأثيرات الرئيسية للصف III، ويملك البروبرانولول (الصف II) تأثيرات الصف I، ويملك السوتالول (الصف II) تأثيرات الصف III الرئيسية. ويملك الأميودارون تأثيرات الأصناف I, II, III، ولكن عادة ما يصنف في الصف III.

الأدوية الرئيسية حسب الصف

Principal drugs by class

(راجع الجدول 1.24 للحصول على معطيات أكثر).

الصف AI (حصار قناة الصوديوم مع تطويل الحِران)

ديسوپيراميد Disopyramide

كان الديسوپيراميد الدواء الأكثر شيوعاً واستعمالاً من هذا الصف ولكن قل استعماله الآن. يمتلك نشاطاً هاماً مضاداً للمُسكارين. كان يعتقد أن هذا الدواء فعال في اضطراب النظم البطينية ولاسيما بعد احتشاء عضل القلب، وفي اضطرابات النظم فوق البطينية، على الرغم من عدم وجود تجارب سريرية تدعم هذه الفكرة.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستعمل الديسوپيراميد فموياً (راجع الجدول 1.24) ويمتص جيداً. يُفرغ جزئياً دون تبدل ويستقلب جزئياً. وعمره النصف 6 ساعات.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يعدُّ النشاط المضاد للمُسكارين المشكلة الهامة وقد يسبب حفاف الفم، وتغيم الرؤية، والزرق glaucoma، والتردد واحتباس التبول. ويحدث الديسوبراميد أعراضاً معدية معوية، وطفحاً وندرة محبيات. تتضمن التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي نقص ضغط الدم وفشلأ قلياً (تأثير سلبي على التقلسص العضلي inotropic).

الكينيدين Quindine

يعدُّ الكينيدين نمطاً بدئياً للصف I، وقلماً يستعمل الآن³.

³ زار تاجر الطبيب الهولندي فينكيخا F, K في عام 1912، وكان يرغب بالتخلص من الرجفان الأذيني (كانت لديه نوب ناكسة راجعة رغم الهام تزعمه بإفراط، أسهب في أفكاره حول شؤون طلب الحياة الجديدة). عند تلقيه مآل prognosis متسم بالخطر، تساءل التاجر عن سبب وجود

القلب. إن حرائكه الدوائية جعلته غير ملائم للوصف الفموي ولذا يُقَدَّ تطبيقه لمعالجة اضطرابات النظم الحادة.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستعمل اللغوكاين وردياً وأحياناً بطريق العضل، إن الجرعة الفموية غير مقبولة بسبب عمره النصفى القصير جداً (90 دقيقة) الذي لا يستطيع المحافظة على تركيز بلازمي ثابت بالإعطاء المتكرر، وكذلك بسبب خضوع الدواء للإطراح قبل المجموعى (المرور الأول) الكبدي.

التأثيرات الضائرة Adverse reactions. تكون تأثيراته الضائرة غير شائعة ما لم يعطَ تسريعاً سريعاً أو في حال وجود فشل قلبي هام، وتتضمن نقص ضغط الدم، والدوخة، وتقيم الرؤية، والنعاس، والكلام المتداخل، والنمل، والتعرق، والتخليط، والاعتلاجات.

Mexiletine يشبه اللغوكاين (ليدوكاين) ولكنه فعال عن طريق الفم (عمره النصفى 10 ساعات) ويستعمل في اضطرابات النظم البطينية، خاصة التي تنتج كمضاعفة لاحتشاء عضل القلب. عادة ما يصعب تحمل هذا الدواء. وتكون تأثيراته الضائرة عامة ومرتبطة بالجرعة وتتضمن الغثيان، والقيء، والفواق، والرعاش، والنعاس، والتخليط، والرلة، والشفع، والرنح، واضطراب النظم القلبي، ونقص ضغط الدم.

الصنف C1 (حصار قناة الصوديوم مع تأثير أصغري على الحران)

فليكايينيد Flecainide

يُعطى الفليكايينيد التوصيل في جميع الخلايا القلبية بما فيها السبل الشاذة المسؤولة عن متلازمة وولف - باركنسون - وايت. خضع مع encainide و moricizine للتجارب السريرية لمعرفة ما إذا كان كبت الضربات المبتسرة العديدة الأعراض بالأدوية المضادة لاضطراب النظم سوف تنقص من اختطار الموت الناتج عن اضطراب النظم بعد احتشاء عضل القلب⁴.

⁴ Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators 1989 New England Journal of Medicine 321: 406

وإضافة لنشاطه في الصنف A1 فإنه يُعزز قلووية عضل القلب (تأثير إيجابي في التقلص القلبي)، وينقص نشاط العصب المبهم على القلب (تأثير مضاد للمسكارين). ثمة تطاول بجرعته العلاجية في الانقباض البطيني الذي يكون مؤثراً بأسلوب إيجابي في التقلص.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُعد امتصاص الكينيدين المعوي امتصاصاً سريعاً، ويستقلب 75% من الدواء ويطرح الباقي دون تبدل في البول (العمر النصفى 7 ساعات). قد تتراكم المستقلبات الفعالة عند وجود اعتلال في وظيفة الكلية.

التأثيرات الضائرة Adverse reactions. يجب أن لا يستعمل الكينيدين وحده لمعالجة الرجفان أو الرفرفة الأذينية لأن فعله المضاد للمسكارين يعزز التوصيل الأذيني البطيني وقد يُعجل سرعة القلب. تتضمن التأثيرات القلبية الأخرى اضطراب النظم التسرع البطيني الخطير المترابط بتطاول QT على مخطط كهربية القلب، مثل Torsades de pointes، الذي يعد سبباً للعشي بالكينيدين. يرتفع التركيز البلازمي للديجوكسين بواسطة الكينيدين (عن طريق إزاحة ارتباطه النسيجي واختلال الإفراغ الكلوي) ويجب إنقاص جرعة الديجوكسين عندما يستعمل الدواءان معاً، تسمى التأثيرات غير القلبية التسمم بالكينا Cinchonism وتتضمن الإسهال والأعراض المعوية الأخرى، والأطفاح، وقلة الصفائح والحمى.

الصنف B1 (حصار قناة الصوديوم مع تقصير الحران)

لغوكاين Lignocaine (ليدوكاين Lidocain)

يستعمل اللغوكاين (ليدوكاين) في اضطرابات النظم البطينية بصفة رئيسية، خاصة التي تنتج عن احتشاء عضل

مختصين في القلب إذا لم يستطيعوا أن يحققوا تحصيل ما توصل إليه هو نفسه، ولمواجهة شكوك فينيكياخ وعد بأن يعود في اليوم التالي، بنض منتظم، حيث فعل ذلك في الزمن نفسه، بإظهار أنه فعلها بالكينين quinine (مُصاوغ ضربي للكينيدين Quinidine). ولقد أدى فحص مشتقات الكينين إلى إدخال الكينيدين في عام 1918. (Wenckebach K F 1923

Journal of American Medical Association 81:472)

الجدول 1.24: أدوية اضطراب النظم القلبي.

الدواء	الجرعات * المعتادة والفواصل	التأثير على عخطط كهربية القلب ECG	التركيز البلازمي الفعال المعتاد
IA Disopyramide ديسوبراميد	فموي 300 – 800 ميلي غرام/ يوم مقسمة جرعات.	يطيل QRS و QT و PR (±)	2 – 5 ميلي غرام/ لتر
IB Lignocaine (Lidocaine) لغنو كاين	وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة. وريدي: تحميل 100 ميلي غرام كبلعة على مدى بضع دقائق.	لا يوجد تبدل هام.	1.5 – 6 ميلي غرام/ لتر.
Mexiletine ميكسيليتين	وريدي: الجرعة الصائنة 1 – 4 ميلي غرام/دقيقة. الفموي: الجرعة الأولية 400 ميلي غرام ثم بعد ساعتين 200 – 250 ميلي غرام على 6 – 8 ساعات.	لا يوجد تبدل هام	0.5 – 2 ميلي غرام/لتر.
IC Flecainide فليكايينيد	فموي: 100 – 200 ميلي غرام كل 12 ساعة. وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يطيل PR و QRS	0.2 ميلي غرام/لتر.
Propafenone بروبافينون	فموي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يطيل PR و QRS	يمنع توطيد مستقبلات فعالة.
II Propranolol بروبرانولول	فموي: 10 – 80 ميلي غرام كل 6 ساعات. وريدي: 1 ميلي غرام على مدى دقيقة على فترات. حتسنى 10 ميلي غرام أعظمية (5 ميلي غرام في التحدير).	يطيل PR (±) لا تبدل في QRS تقصر QT بطء قلبي.	لم تؤسس.
Sotalol سوتالول	80 – 160 ميلي غرام مرتين باليوم.	تطيل PR, QRS, بطء قلبي حبيبي.	غير مفيدة سريريًا.
Esmolol إيزمولول	تسريب وريدي: 50 – 200 ميكروغرام/ كيلو غرام/ دقيقة.	مثل البروبرانولول.	0.15 – 2 ميلي غرام/ لتر.
III Amiodarone أميودارون	فموي: تحميل: 200 ميلي غرام كل 8 ساعات حتى الأسبوع الأول، ثم 200 ميلي غرام كل 12 ساعة لأسبوع واحد، الجرعة الصائنة 200 ميلي غرام يوميًا.	تطيل PR, QRS و QT بطء قلب حبيبي.	لم تؤسس.
IV Verapamil فيرباميل	فموي: 40-120 ميلي غرام كل 8 – 12 ساعة. وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يطيل PR.	غير مفيدة سريريًا.
أخرى Digoxin ديجوكسين	فموي: البدئية (1 – 1.5) ميلي غرام مقسمة على جرعات على مدى 24 ساعة.	تطيل PR تخمد قطعة ST.	
Adenosine أدينوزين	الجرعة الصائنة: 62.5 – 500 ميكروغرام/ يوميًا. وريدي 6 ميلي غرام بدئي. إذا لم يظهر تحريل بعد 1 – 2 دقيقة، يعطى 12 ميلي غرام وتكرر مرة واحدة عند الضرورة، يتبع كل بلعة تدفق ملحي.	تسطح موجة T تطيل PR، إحصار قلبي عابر.	1 – 2 ميكروغرام/لتر غير مفيدة سريريًا.

* تعتمد الجرعات على توصيات كتيب الوصفات البريطاني. قد يتطلب المرضى المصابون بقصور كبدي أو كلوي جرعات أخفض.

اعتمد هذا الجدول من كتاب نُشر في 1996 (Medical Letter on Drugs and Therapeutics (USA)). نشكر رئيس التحرير لسماحة لنا باستخدام هذا الجدول.

أنهت الدراسة بعد التحليل التمهيدي لحوالي 1727 مريضاً إذ أوضحت بأن الوفيات في المجموعات المعالجة بمادة flecainide أو مادة ecanide كانت حوالي 7.7% مقارنة مع 3.0% عند الشواهد. كان التفسير الأرجح لهذه النتيجة بأن تحريض اضطرابات النظم البطينية المعينة ربما ينتج عن نقص التروية بالفليكايينيد أو ecanide، كتأثير مُحرض لاضطراب النظم. قُيدت على ضوء هذه الموجودات استطبابات الفليكايينيد flecainide عند المرضى الذين لا توجد بينة على إصابتهم بمرض قلبي نبوي. إن الاستطباب الأشيع هو عندما يعد دواء الاختيار المفضل في تسرع القلب بعودة الدخول الأذيني/البطيني كما في تسرع القلب العقدي الأذيني البطيني، أو في تسرع القلب المترابط مع متلازمة وولف - باركنسون - وايت، أو حالات شبيهة من شذوذات السبل. ويجب البدء به للمعالجة النهائية بانفصال الذبذبة الراديوية radiofrequency ablation وقد يفيد الفليكايينيد flecainide عند المصابين بالرجفان الأذيني الانتيابي.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. ينتهي فعله بالاستقلاب الكبدي ويطرح دون تبدل في البول، وعمره النصفى 14 ساعة عند البالغين الأصحاء، ولكن يصل إلى 20 ساعة عند المصابين بمرض قلبي، وعند المسنين والمصابين بضعف وظيفة الكلية.

التأثيرات الضائرة Adverse reactions. يمنع استعمال الفليكايينيد في متلازمة العقدة الجيبية المريضة، وفي الفشل القلبي، وعند المصابين بتاريخ احتشاء عضل القلب الذين لديهم ضربات منتبذة بطينية عديمة الأعراض، أو تسرع القلب البطيني غير الثابت. تتضمن التأثيرات الضائرة الصغيرة تغميم الرؤية، والإزعاج البطنى، والغثيان، والدوخة، والرُعاش، وشذوذ أحاسيس الذوق والمذل Paraesthesiae.

بروبافينون Propafenone

يملك البروبافينون بالإضافة إلى خصائصه المحددة في هذا الصنف نشاطاً حاصراً للمستقبل B الأدرينية المكافئة لجرعة منخفضة من البروبرانولول. يستعمل أحياناً لكبت اضطرابات النظم البطينية غير المستمرة عند المرضى الذين تكون وظيفة

البطين الأيسر المتبقية لديهم طبيعية.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستقلب في الكبد، ويعد 7% من المرضى القوقازيين مُستقلبين ضعيفين للبروبافينون (يكون ركيزة لمادة CYP 2D6، راجع الفصل 7) إذ تمتلك الجرعات المكافئة تراكيز بلازمية أعلى من باقي السكان الذين يعدون مستقلبين شاملين Extensive.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتشابه التفاعلات الضائرة مع الفليكايينيد وتشيع عند ضعفي الاستقلاب. قد يحدث إصابة وإحصار للتوصيل، قد يسيء للفشل القلبي وقد يفاقم اضطراب النظم البطيني، ويجب ألا يُستعمل عند المصابين بتسرع بطيني ثابت وعند المصابين بضعف وظيفة البطين الأيسر.

الصنف II الثاني: (حِصار الكاتييكولامين)

مناهضات المستقبل β-الأدرينية (راجع أيضاً الفصل 23).

β-adrenocaptor antagonists

تمتلك مُحصرات المستقبل β الأدرينية فعالية محتملة لأن لها تأثيراً مضاداً لاضطراب النظم المُحدث بالكاتييكولامينات. يظهر أن الأفعال التابعة ذات علاقة بما يلي:

- تُعجل سرعة الإطلاق التلقائية للعقدة الجيبية الأذينية بتفعيل المستقبل β الأدرينية، ويُلفى هذا التأثير مُحصرات بيتا.
- يظهر أن بعض النواظم المنتبذة تعتمد على السوق الأدريني.
- تبطئ مُحصرات β-حِران العقدة الأذينية البطينية الذي يقي من تسرع القلب بعودة الدخول في المقر.
- تمتلك العديد من أدوية إحصار β- (بروبرانولول، أوكسي برينولول، ألبرينولول، أسبيوتولول، لايتالول) خصائص مثبتة للغشاء (الصنف II). يبطئ السوتالول الحِران القلبي (الصنف III) ولكنه لا يمتلك تأثيرات الصنف I، وغالباً ما يفضل عندما يكون مُحصر بيتا مستطباً ولكن يجب أن يستعمل بحرص. يعد الإيسمولول Esmolol عاملاً انتقائياً لمادة β₁ قصير الفعل، ويستعمل وحده في معالجة اضطراب النظم. يُقصد بقصر مدته كانتقائي لمادة β₁ بأنه قد يستعمل عند بعض المرضى الذين لديهم موانع لاستعمال باقي الأدوية المحصرة لبيتا.

• إن مناهضات المستقبلية β الأدرينية فعالة في مجال اضطرابات النظم القلبية فوق البطينية، ولا سيما المترابطة مع الجهد، أو الانفعال أو فرط الدرقية. قد يستعمل السوتالول لكبت الضربات البطينية المتنبذة وتسرع القلب البطيني بالتزامن مع الأميودارون.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. إن جميع المستحضرات الفموية لمُحصرات بيتا تكون ملائمة من أجل الاستعمال المديد. قد يعطى الأيسمولول وريدياً في الحالات الإسعافية، (راجع الجدول 1.24). أما عمر الإيسمولول Esmolol النصفى فهو 9 ساعات، مما يبرر إعطاءه تسرياً مع تبديل سريع في الجرعة، ويمكن معايرته لمعرفة الاستجابة.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن التأثيرات القلبية الضائرة الناجمة عن الجرعة المفرطة الحصار القلبي أو حتى توقف القلب. قد يُؤرث الفشل القلبي عندما يكون المريض معتمداً على السوق الودي لصيانة نتاج القلب (راجع الفصل 23 لمعرفة باقي التأثيرات الضائرة).

التأثير الدوائي interactions. إن الإعطاء الوريدي المرافق لمُحصَر قناة الكالسيوم الذي يؤثر في التوصيل القلبي (ديلتيازيم، فيراباميل) يزيد من اختطار ببطء القلب والإحصار الأذيني البطيني. إن توليف حصار بيتا الفموي أو الوريدي مع حصار قناة الكالسيوم (نيفيديين، فيراباميل) قد يسبب نقص ضغط الدم أو فشلاً قليلاً.

الصنف III (إطالة الحران نتيجة حصار قناة البوتاسيوم)

الأميودارون Amiodarone

يعدُّ الأميودارون أقوى الأدوية المضادة لاضطراب النظم، وهو متاح لمعالجة اضطرابات النظم البطينية والأذينية والوقاية منها. قد يسبب سمية خطيرة حتى بالاستعمال القصير الأمد، ويجب دائماً أن يتبع استعماله مراعاة البدائل أو تجربتها. يطيل الأميودارون دور الحران الفعال في الخلايا العضلية القلبية وفي العقدة الأذينية البطينية والسبل الشاذة. يحصر أيضاً مستقبلات β الأدرينية بأسلوب غير تنافسي.

يستعمل الأميودارون في الاضطرابات البطينية المزمنة، وفي

الرجفان الأذيني، فهو يبطئ الاستجابة البطينية وربما يعيد النظم الجيبي؛ قد يستعمل لصيانة النظم الجيبي بعد تقويم نظم القلب من أجل الرجفان الأذيني أو الرفرفة الأذينية. يجب أن لا يستعمل الأميودارون لتدبير تسرعات القلب فوق البطينية بعودة الدخول المترابطة مع متلازمة وولف - باركنسون - وايت إذ يكون انفصال الذبذبة الراديوية مفضلاً radiofrequency ablation.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يكون الأميودارون فعالاً عند إعطائه فمويًا، وهو ذو حجم توزع ظاهري كبير (70 لتر/كيلو غرام) مما يشير إلى أن قسماً قليلاً منه يبقى في الدم. يُختزن في الدهن والعديد من الأنسجة الأخرى، وعمره النصفى حوالي 54 يوماً بعد المعالجات المتعددة التي تشير لإطلاق بطني من هذه المقرات (وتراكم بطني للحالة الثابتة تعني بأن جرعة التحميل تُعد ضرورية، راجع الجدول 1.24). يستقلب الدواء في الكبد وي طرح عبر السبيل الصفراوي والمعيوي.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن التأثيرات القلبية الوعائية الضائرة تباطؤ القلب، والحصار القلبي، وتحريض اضطراب النظم البطيني. تتطور التأثيرات الأخرى من الترسبات المجهرية القرنية في العين corneal التي نادراً ما تسبب هالات إبصارية visual haloes ورهاب الضوء. تتعلق هذه التأثيرات الضائرة بالجرعة dose-relating وتبرأ عند انقطاع استعماله، ولا تهدد الرؤية. يحتوي الأميودارون اليود ويعد فرط نشاط الدرقية وقصور الدرقية شائعاً كثيراً. يجب مراقبة وظيفة الدرق قبل المعالجة وخلالها. وتعدُّ تفاعلات التحسس الضوئي شاملة وقد تكون وخيمة. ويجب أن يشار إليها بوضوح للمرضى عند البدء بالدواء. قد يسبب الأميودارون أيضاً تبديلاً مزرقاً للون عند تعرض باحات من الجلد للضوء (عكوسة عند انقطاع الدواء). قلماً يحدث التليف الرئوي، والالتهاب الكبدي، وأحياناً بسرعة بعد الاستعمال القصير الأمد للدواء، وقد يكون كلاهما مميتاً لذا يجب أن يكون التيقظ عالياً. وقدّمت تقارير عن حدوث التشمع.

التأثر Interaction. إن إعطائه مع الديجوكسين (بانزيحاه من مقرات الارتباط النسيجية وتداخله مع الإطراح) ومع الوارفارين warfarin (يُبطئ من استقلابه) يزيد من تأثير هذين الدوائين. تزيد مُحصرات بيتا ومناهضات قنوات الكالسيوم من تأثير الأميودارون المخدم لوظيفة العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية.

الصنف IV (حِصار قناة الكالسيوم)

يُكْتَنَف الكالسيوم في تقلص الخلايا القلبية، والعضلات الملساء الوعائية، وتلقائية الخلايا النازمة القلبية. وصفت أفعال مُحصرات قنوات الكالسيوم على الخلايا العضلية الملساء الرعاية في الفصل 23 بالأدوية الرئيسية لمُحصرات قنوات الكالسيوم. مع أن الأصناف الثلاثة من مُحصرات قنوات الكالسيوم تمتلك تأثيرات متشابهة على العضلات الملساء الرعاية في الشجرة الشريانية، فإن تأثيراتها القلبية مختلفة. إذ يخدم الفينيل ألكيلامين Phenylalkylamine، والفيراباميل تقلص عضل القلب أكثر من باقي الأدوية، ويطيء كل من الفيراباميل والبنزوتيازيبين، والديلتيازيم التوصيل في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية.

الكالسيوم والخلايا القلبية Calcium and cardiac cells

يزول استقطاب الخلايا العضلية القلبية بصورة طبيعية بالدخول السريع لأيونات ions الصوديوم، يتبعها دخول بطيء لأيونات الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم النمط L (L - Type) (الطور 2، الشكل 1.24)، وينتج عن ارتفاع أيونات الكالسيوم الحرة داخل الخلايا تفعيل الآلية التقلصية. تعتمد كثيراً الخلايا النازمة في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية على الدخول البطيء لأيونات الكالسيوم (الطور 4) من أجل سعتها على التفريغ العفوي كما في تلقائيتها automatocity.

تثبط مُحصرات قنوات الكالسيوم مرور الكالسيوم عبر القنوات الغشائية، وتكون النتيجة إخماد القلوصية contra-ctility في خلايا عضل القلب، وأما النتيجة في الخلايا النازمة فهو كبت نشاطها التلقائي. لذا قد تمتلك أفراد هذه المجموعة تأثيراً سلبياً على أفعال التقلص العضلي القلبي والميقاتية. قد

تُفصل هذه الأفعال؛ غالباً ما يفعل النيفيديين بتراكيزه العلاجية بصفة استثنائية على القنوات الأيونية غير القلبية، ولا يمتلك نشاطاً مضاداً مفيداً سريرياً لاضطراب النظم القلبي، بينما يفيد الفيراباميل كمضاد لاضطراب النظم.

الفيراباميل Verapamil

يطيل الفيراباميل التوصيل والحِران refractoriness في العقدة الأذينية البطينية ويخدم سرعة التفريغ من العقدة الجيبية الأذينية. أما إذا لم يكن الأدينوزين متوافراً، فيكون الفيراباميل بديلاً جذاباً جداً لإنهاء تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي ذي المركب الضيق. يجب ألا يعطى الفيراباميل وريدياً للمصابين باضطراب النظم التسرع ذي المركب العريض إذ قد يكون مميتاً، ولكن مع العناية قد يكون مأموناً عند هؤلاء المصابين بتسرع القلب ذي المركب الضيق، تتضمن التأثيرات الضائرة الغثيان، والإمساك، والصداع، والتعب، ونقص ضغط الدم، والبطء القلبي، والحصار القلبي.

مضادات اضطرابات النظم الأخرى

OTHER ANTIARRHYTHMICS

الديجوكسين والفليكوزيدات القلبية الأخرى⁵

Digoxin and other cardiac glycosides

يستحضر الديجيتال الحام من الأوراق المجففة لنبات

⁵ كان الدكتور ويليام ويترنج withering في عام 1755 يقوم برسلة روتينية من بيته في برمنغهام Birmingham (إنجلترا England)، ليرى مريضاً في مستشفى ستافورد. بينما كانت أحصنة العربة تتبدل في منتصف الطريق سأل عن امرأة متوذمة ومصابة بالخزب Dropsical توقع بأنها ماتت، ولكن بعد بضع أسابيع سمع بشفاها، كان مهتماً بالاستفسار عن السبب. نسب الشفاء إلى عشبة الشاي herb tea النسي تحتوي عشرين مكوناً، كانت موجودة مسبقاً في كتاب دراسي نباتي للدكتور ويليام، ووجد أنها غير صعبة. أدرك بأن العشبة الفعالة قد تكون الديجيتال foxglove، "القمعية الأرجوانية". بدأ يستقصي خصائصها مجرباً إياها في برمنغهام الفقيرة، إذ حاول أن يرى المرضى كل يوم بدون أجر. لم تكن النتائج حاسمة وحمد اهتمامه، حتى سمع يوماً بأن رئيس كلية أكسفورد قد شفى بالديجيتال بعد أن أعلن أطباؤه أنهم لن يستطيعوا فعل شيء له. وضع ذلك مظهراً جديداً للمادة، وتابع استقصاءه، وجد ويترنج بأن خلاصة الديجيتال تسبب إدراراً بولياً عند بعض المرضى المودمين. حدد نمط المرضى الذين قد يتفعمون من ذلك، قايس عشبة الديجيتال "القمعية الأرجوانية" في المستحضرات الورقية وكان قادراً على وضع جرعة مجدولة زمنياً على نحو مضبوط. تستعمل نصيحه اليوم مع قليل من التضخيم (Withering W 1785 An account of the foxglove. Robinson, London).

الأذينية، ولذا تتحول الرفرفة إلى رجفان (حيث يكون ضبط سرعة البطين أكثر سهولة في هذه الحالة). يفضل تقويم نظم القلب cardioversion الكهربائي.

• فشل القلب، تكون منفعة الرئيسية بزيادة قلوصلية عضل القلب بفعل مباشر. ما يزال الديجوكسين digoxine يستعمل أحياناً في فشل البطين الأيسر المزمن، أو فشل القلب الاحتقاني الناجم عن الإقفار ischemic، أو في فرط ضغط الدم، أو مرض القلب الصمامي كمعالجة قصيرة الأمد. لم يعد هذا استطباً رئيسياً بعد إدخال المجموعات الدوائية الأخرى.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. عادة ما يعطى الديجوكسين فموياً، وي طرح 85% منه دون تبدل من الكلية ويستقلب الباقي في الكبد، وعمره النصفى 36 ساعة.

الجرعة Dose والتركيز العلاجي البلازمي: (راجع الجدول 1.24). لا بد من إنقاص جرعة الديجوكسين في اعتلال الكلية (انظر أعلاه)؛ عند المسنين إذ ربما ينجم ذلك عن انحطاط التصفية الكلوية مع العمر؛ في اضطراب الكهارل (نقص بوتاسيوم الدم يؤدي إلى اشتداد التأثيرات الضائرة للديجوكسين، مثلما يفعل نقص مغنيزيوم الدم) وعند المصابين بقصور الدرقية (الذين لا يتحملون الديجوكسين).

التأثيرات الضائرة Adverse effects. عادة ما تأخذ شذوذات النظم القلبي شكل اضطرابات نظم منتبذة (ضربات بطينية منتبذة، اضطراب نظم تسرعى بطينى، تسرع قلبى فوق بطينى انتيابى) وإحصار قلبى. تتضمن التأثيرات المعديّة المعوية فقد الشهية (الفهم) الذي يسبق عادة القيء. وقد يحدث الإسهال أيضاً، تتضمن التأثيرات الإبصارية اضطراب رؤية الألوان، مثل الرؤية الصفراء، ولكن قد يسبب أيضاً الرؤية الحمراء أو الخضراء، ورهاب الضوء وتغييم الرؤية، وقد يحدث التثدي عند الرجل وضخامة الثدي عند النساء بالاستعمال المديد (تشابه الغليكوزيدات القلبية بنويماً مع الإستروجين). تتضمن التأثيرات النفسية التحليط، والتعلم، والهاج، والكوابيس، والذهان.

الديجيتال foxglove plant الأرجواني purpurea أو اللانانا Lanata. يحتوي الديجيتال عدداً من الغليكوزيدات الفعالة (ديجوكسين digoxine ولاناتوزيد Lanatosides) التي تشابه أفعالها كيميائياً، وتختلف كثيراً في سرعة بدء التأثير ومدته؛ تستعمل الغليكوزيدات الفردية النقية. يرجع الوصف التالي إلى جميع الغليكوزيدات القلبية ولكن الديجوكسين هو الرئيسي فيها.

طرز التأثير Mode of action. تؤثر الغليكوزيدات القلبية على القلب بأسلوب مباشر وغير مباشر بتأثيرات مركبة، بعضها يعاكس الآخر. يكون التأثير المباشر direct effect بتثبيط الإنزيم المرتبط بالغشاء (صوديوم - بوتاسيوم أدينوزين - ثلاثي فسفاتاز) $(Na^+, K^+, ATPase)$ الذي يعمل على إمداد الطاقة للحملة التي تضخ الصوديوم خارجاً وتنقل البوتاسيوم إلى الداخل في الخلايا القلوصية والتوصيلية. يرفع الديجوكسين مخزون الكالسيوم داخل الخلايا بإنقاص تبادل الصوديوم خارج الخلايا مع الكالسيوم داخل الخلايا، الذي ييسر facilitate التقلص العضلي. وأما التأثير غير المباشر indirect effect فهو بتعزيز نشاط المبهى vagal باليات معقدة محيطية ومركزية.

تتضمن النتائج السريرية الهامة ما يلي:

- في الخلايا التقلصية: ازدياد القلوصية والاستشارة.
- في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية والنسيج التوصيلي: نقص التولد والانتشار.

الاستعمالات Uses. لا يعد الديجوكسين عاملاً صرفاً كمضاد لاضطراب النظم. ولكنه يُحوّر modulates الاستجابة تجاه اضطراب النظم بدلاً من ذلك. تكون فائدته أكبر، من هذه الناحية، بإبطائه التوصيل عبر العقدة الأذينية البطينية. تتضمن استعمالاته السريرية ما يلي:

- الرجفان الأذيني، تكون منفعة الرئيسية بتأثيره المبهى على العقدة الأذينية البطينية، فينقص التوصيل عبرها وهذا يخفف سرعة البطين.
- الرفرفة الأذينية، تكون منفعة بفعله على العصب المبهى، إذ يقصر من دور الحران refractory period في العضلة

يسبب التسمم الحاد بالديجوكسين في البداية الغثيان والقيء وفرط بوتاسيوم الدم بسبب أن تثبط مضخة Na^+ , K^+ , ATPase يمنع تراكم البوتاسيوم داخل الخلايا. قد تغيب التبدلات في مخطط القلب الكهربائي (راجع الجدول 1.24) للاستعمال المطول للديجوكسين. وقد يتفاقم اضطراب النظم الجيبي، والبطء القلبي والنظم المتبذ مع إحصار قلبي أو بدونه.

معالجة فرط الجرعة Treatment of overdose. إن فرط جرعة الديجوكسين غير شائع. يستعمل من أجل التسمم الوخيم بالديجوكسين تسريب شذفة الرابطة النوعية للديجوكسين (Fab: الشذفة الرابطة للمستضد) (Digibind) وهو ضد الديجوكسين، يستعمل (neutralizes) ديغوكسين في البلازما وهو معالجة فعالة. بسبب افتقاره شذفة Fc فإن هذه الشذفة تكون غير مستمعة nonimmunogenic وتكون صغيرة بما يكفي لتطرح بشكل معقد ضد الديجوكسين في البول. قد يتداخل فيما بعد مع المقايضة المناعية الشعاعية للديجوكسين في البلازما. قد يكون حقن الفيتونين في الوريد فعالاً في اضطراب النظم البطيني، ويعطى الأتروين في بطء القلب. قد يحتاج للإنظام الكهربائي electrical pacing، ولكن قد تسبب صدمة التيار المباشر رجفاناً بطينياً.

التأثير Interaction. قد يؤدي نفاذ بوتاسيوم الجسم نتيجة المعالجة بالمدرات البولية أو الستيرويد الكظري إلى اضطراب النظم القلبي (الذي ربما يكون مؤرثاً تأثيره على Na^+ , K^+ ATPase، كما سبق). يرفع الفيراباميل، والتيفيديين، والكينيدين، والأميودارون تراكيز الحالة البلازمية الثابتة للديجوكسين (كما سبق)، ويجب خفض الديجوكسين عندما تعطى تلك الأدوية. تزداد إمكانية إحصار العقدة الأذينية البطينية بالديجوكسين لدى مشاركته مع الفيراباميل ومُحصرات مستقبلية B الأدرينية.

الأدينوزين Adenosine

هو نوكلئوتيد بوريني purin داخلي المنشأ، يعطى الترصيل الأذيني البطيني ويرسح الشرايين التاجية والمحيطية. يستقلب بسرعة في الدوران بواسطة نازعة أمين

الأدينوزين adenosine deaminase ويدخل الخلايا أيضاً، حيث يقيم في البلازما لمدة قصيرة (عمره النصفى عدة ثوانٍ)، ويجب إعطاؤه بسرعة كبعدة حقن وريدي، يفيد الأدينوزين في تمييز تسرعات القلب ذات المركب QRS العريض على (مخطط كهربية القلب)، إذ يميز مثلاً فيما لو كانت بطينية أو فوق بطينية مع توصيل زائف aberrant conduction، فإذا كانت الأخيرة هي الحالة فإن إحصار الأذيني البطيني في الأدينوزين يسمح لموجات P أن تشاهد وأن يُوضع التشخيص، ولذا فإن للأدينوزين تأثير تدليك السباتي نفسه Carotid massage (انظر أدناه). تشير البيئة أيضاً بأن الأدينوزين فعال في إنهاء تسرعات القلب (بعودة الدخول) فوق البطينية الإنتائية، التي تتضمن نوابت متلازمة وولف - باركنسون - وايت. عند المرضى. إن الجرعة الأولية عند المرضى 3 ميلي غرام على مدى ثانيتين مع مراقبة مستمرة لمخطط كهربية القلب، مع زيادة مضاعفة كل 1 - 2 دقيقة. أما وسطي الجرعة الإجمالي فهو حوالي 125 ميكروغرام/ كيلو غرام. يعدّ الأدينوزين بديلاً عن الفيراباميل في تسرع القلب فوق البطيني وربما يكون أسلم (لأن الأدينوزين قصير الفعل وليس له تأثير سلبي في القلص) من الفيراباميل الذي يكون خطيراً إذا استعمل بأسلوب خاطئ في تسرع القلب البطيني. لا تعدّ التأثيرات الضائرة الناتجة من الأدينوزين خطيرة بسبب قصر فعلها، ولكنها قد تسبب الزلة dyspnoea الشديدة، والبيغ الوجهي، والألم الصدري، واضطراب النظم العابر مثل بطء القلب. يجب أن لا يعطى الأدينوزين للمصابين بالربو، أو عند المصابين بالدرجة النهائية أو الثالثة من الإحصار الأذيني البطيني، أو متلازمة العقدة الجيبية المريضة (ما لم يكن للناظمة مكاناً Pacemaker).

التأثيرات القلبية للجهاز العصبي المستقل

Cardiac effects autonomic nervous system

تمارس بعض الأدوية المستعملة في اضطرابات النظم أفعالها من خلال الجهاز العصبي المستقل. محاكاة أو مناهضة التأثيرات العصبية الودية أو اللاودية التي تعصب القلب. إن النواقل العصبية في هذين الفرعين من الجهاز المستقل، أي

النورأدرينالين والأسيتيل كولين، تُناهضُ وظيفياً بامتلاكها أفعالاً مُعاكسةً opposing لإنتاج أحادي فُسفات الأدينوزين الحلقي AMP، ضمن الخلية العضلية القلبية. تقترب مستقبلاتهما مع زوج من البروتينات المثلوثية الرابطة لثلاثي فُسفات الغوانوزين Gi, Gs, Trimeic GTP-binding proteins. التي تنبه وتنشط مُحلقة الأدينيليل على التوالي.

القسم الودي The sympathetic division: (المكوّن الأدريني للجهاز العصبي المستقل)، يمتلك التأثيرات القلبية التالية عندما يتنبه:

- تسرع القلب الناجم عن ازدياد سرعة تفريغ العقدة الجيبية الأذينية.
- ازدياد التلقائية في العقدة الأذينية البطينية وجملة بوركني - هيس.
- ازدياد التوصيل في جملة بوركني - هيس.
- ازدياد قوة التقلص.
- تقصير فترة الحِران.

إيزوبرينالين (أيزوبروترينول)

Isoprenaline (Isoproterenol)

هو ناهض للمستقبل β بيتا الأدرينية يمكن أن يُعجل القلب عند وجود بطء قلبي كبير ناجم عن الإحصار القلبي، ما قبل غرز غرسه الناظم، الذي قلماً يحتاج إليه الآن. تكون تأثيراته الضائرة هي تلك المتوقعة من ناهضات المستقبل بيتا الأدرينية وتتضمن الرُعاش، والبيغ، والتعرق، والخفقان، والصداع، والإسهال.

العصب المُبْهَم The vagus nerve (الكولينسي المفعول،

اللاودي)، يمتلك عندما يتنبه التأثيرات القلبية التالية:

- بطء قلب ناجم عن إخماد العقدة الأذينية.
- بطء التوصيل وازدياد الحِران في العقدة الأذينية البطينية.
- قصر فترة حِران الخلايا العضلية الأذينية.
- نقص استثارة عضل القلب.

تستعمل هذه التأثيرات في معالجة اضطرابات النظم.

ثمة تناقص أيضاً في قوة تقلص الخلايا العضلية الأذينية والبطينية.

قد يتنبه العصب المبهم انعكاسياً بالعديد من المناورات manoeuvres الفيزيائية. قد يُبطئ تنبيه المبهم أو يُنهي اضطراب النظم فوق البطيني ويجب أن يجري بمراقبة مخطط كهربية القلب إذا كان ممكناً.

يفعلُ تدليك الجيب السباتي مستقبلات الشد: يطبق الضغط الخارجي بلطف على جانب واحد خلال زمن معين ولكن لا يطبق على كلا الجانبين بالوقت نفسه. يكون بعض الأفراد ذوي حساسية شديدة لهذا الإجراء وقد يتطور لديهم بطء قلبي ونقص وخيم في ضغط الدم.

تتضمن الطرق الأخرى مناورة فالسالفا Valsalva (شهيق عميق يتبعه بزفير مقابل المزمار المغلق، حيث ينبه كلاهما مستقبلات الشد في الرئتين وينقص العائد الوريدي إلى القلب). وإجراء مولر Muller (زفير عميق يتبعه شهيق مقابل المزمار المغلق)، يشجع المرضى على إنتاج الغثيان والتھوع بوضع أصابعهم في حلقهم.

تُحصرُ تأثيرات نشاط العصب المبهم بالأتروپين Atropine (فعل مضاد للمُسكارين)، وهو الفعل الذي يستعمل لتعجيل القلب خلال نوب بطء القلب الجيبسي التي قد تحدث بعد احتشاء عضل القلب. تكون الجرعة حوالي 0.6 ميلي غرام وريدياً ويكرر عند الضرورة لجرعة عظمى 3 ميلي غرام باليوم. تتضمن التأثيرات الضائرة ما ينجم عن الإحصار المُسكارينسي أي جفاف الفم، وتغيم الرؤية، والاحتباس البولي، والتخليط والمَلُوسَة.

التأثيرات الدوائية المُحرّضة لاضطرابات النظم

PROARRHYTHMIC DRUG EFFECTS

قد تسبب جميع الأدوية المضادة لاضطراب النظم نفسها اضطراب النظم القلبي أيضاً، لذا يجب استعمالها بحرص وبأسلوب مثالي بعد إتباع النصيحة من الاختصاصي فحسب. وكثيراً ما تشاهد مثل هذه التأثيرات المُحرّضة لاضطرابات النظم بالأدوية التي تطيل فترة QT أو مركب QRS على مخطط كهربية القلب، يفاقم نقص بوتاسيوم الدم من الخطر. قد يسبب الكينيدين اضطراب نظم تسرع عند حوالي 6% من المرضى. قد يقوم التأثير المحرض لاضطراب النظم

flecainide بمضاعفة الوفيات الذي ظهر بتجربة كبت اضطراب النظم القلبي (CAST) (راجع ما سبق).
يخرض الديجوكسين أنواعاً من ببطء القلب واضطرابات النظم القلبية.

الاختيار بين الأدوية والتخليج الكهربائي

CHOICE BETWEEN DRUGS AND ELECTROCONVERSION

غالباً ما تكون الصدمة الكهربائية ذات التيار المباشر (DC) المطبقة بالدرجة القصوى الطريقة الأفضل لتحويل اضطراب النظم القلبي إلى نظم جيبي. تبدأ العديد من اضطرابات النظم الأذينية أو البطينية نتيجة لعوامل عملية عابرة ولكن عندما تبدأ هذه الاضطرابات فإن آليات الشدوذ تكون مستقلة ذاتياً. عندما تعطى صدمة كهربائية ناجحة، ويُزال استقطاب القلب، سوف تحمد البؤرة المنتبذة والعقدة الجيبية الأذينية، وأما الجزء من القلب ذي التلقائية العالية فيستأنف عمله كناظم سائد.

يمتاز التخليج الكهربائي بأنه فوري، ولا يشبه الأدوية، التي تحتاج أياماً أو أكثر حتى تفعل، وكذلك فإن الجرعات الفعالة والتأثيرات الضائرة للأدوية لا يمكن التكهّن بها كثيراً وقد تكون خطيرة⁶.

استعمالات التخليج الكهربائي
Uses of electrical conversion. تسرع القلب فوق البطيني والبطيني، والرجفان البطيني، والرجفان والرفرفة الأذينية، قد تفيد

⁶ يمكن أن يفسر ليمنان Lyman معالجة الصدمة بالرعب (الذي ينه الميهم كما هو موصوف سابقاً) أو بالفز الكهربائي. وصف الدكتور جيمس لي فانو، وهو دكتور من بلفاست Belfast، بقريره بأن مزارعاً غطى كل الاحتمالين. كان يعاني من نوب الخفقان والوخة لمدة 30 عاماً. عندما حصل عليهما، أولاً، قفز من الترميل وضرب قدمه بشدة على الأرض في الهبوط. ولكن ذلك أصبح أقل فعالية مع الزمن. ولذا كان شفاؤه الثاني بنزع ملابسه، وتسلق السلم ثم القفز من مرتفع عالٍ في خزان الماء البارد في مزرعته. ثم اكتشف لاحقاً بأن العلاج المفضل كان مسك قبضة السياج ذات 6 فولط كهربائياً - على الرغم من أنه لو كان يلبس حزمة الريلينغتون (المطاطية) لكان عليه أن يورض الصدمة، بالإضافة لمسك السياج بيد واحدة، فقد دفع عنقياً بإصبع اليد الأخرى على الأرض.

الأدوية للوقاية من النكس، مثل السوتالول والأميودارون.

معالجات نوعية SPECIFIC TREATMENTS⁷

بطء القلب الجيبي Sinus bradycardia

يتطلب بطء القلب الجيبي المعالجة إذا كان أعراضياً مثل وجود نقص ضغط الدم أو نظم الإفلات، قد يسمح بطء القلب الكبير لبؤرة بطينية أن تأخذ محلها أو تؤدي إلى تسرع قلبي بطيني. يجب رفع قدم السرير ليساعد على العود الوريدي ويجب إعطاء الأتروين وريدياً. يعد بطء القلب الأعراض المزمن استجابةً لغرز ناظم pacemaker دائم.

الضربات الأذينية المنتبذة Atrial ectopic beats

قد يكفي إنقاص استعمال الشاي، والقهوة، والمشروبات التي تحتوي الميثيل زانثين methylxanthine من أجل الضربات المنتبذة غير الناجمة عن مرض عضوي قلبي. وعند اللزوم فقد تكون جرعة صغيرة من مُحصر مستقبلات β الأدرينية فعالة.

تسرع القلب فوق البطيني الانتلبي (عودة الدخول

الأذينية البطينية أو الأذينية)

Paroxysmal supraventricular (AV re-entrant or atrial) tachycardia

إذا كان التنبيه المبهمي (بتدليك السباتي أو ببلع الكريمة المتجمدة Ice-cream) غير ناجح في النوب الحادة، فإن الأدينوزين يمتلك ميزة مزدوجة إذ إنه فعال في معظم تسرعات القلب، بينما لا يمتلك تأثيراً على تسرع القلب البطيني. لذا فإن الاستجابة للمعالجة بالأدينوزين ذات قيمة تشخيصية. إن إعطاء الفيراباميل هو البديل من أجل التدبير العلاجي الحاد لتسرع القلب ذي المركب الضيق narrow complex tachycardia. أما إذا كان المريض مصاباً بصدمة دورانية نتيجة تسرع القلب أو إذا فشلت المعالجة الدوائية، فيجب تطبيق صدمة تحويل مباشرة، لتأثيرها الفوري. يعد الفليكايينيد flecainide والسوتالول Sotalol دوائيّ الاختيار للوقاية من النوب.

⁷ راجع أيضاً الدلائل الإرشادية لمجلس الإنعاش في المملكة المتحدة (شكل 2.24).

الرجفان الأذيني (AF) Atrial Fibrillation

تتضمن الخيارات العلاجية:

- المعالجة مقابل عدم المعالجة.
- التحويل conversion مقابل ضبط السرعة.
- التحويل المباشر مقابل التحويل المتأخر.
- الأدوية مقابل التحويل المباشر.

تتضمن المعلومات المطلوبة ما يلي:

- السرعة البطيئة (طبيعية، أو عالية).
- حالة الديناميكا الدموية (طبيعية أو منقوصة).
- حجم الأذين (طبيعي أو متضخم).

يوجد الرجفان الأذيني عند العديد من المرضى على نحو عارض على خلفية وجود مرض قلبي وعائي، مع أذينة كبيرة. عندما توجد أعراض ذات تاريخ طويل، فلابد من المداواة لضبط السرعة *rate-controlling medication* مثل مُحصر بيتا، أو الديجوكسين أو مناهض الكالسيوم. أمّا إذا تبين أن الحالة ذات تاريخ قصير (أسابيع)، والأذينة ليست متضخمة، أو كان هناك بدء حديث لفشل قلبي أو صدمة قلبية، فيجب محاولة تقويم نظم القلب *Cardioversion*. يفضل التحويل الكهربائي (تيار مباشر DC). عندما تكون المعالجة مُلحة، وربما تنجح عند المريض المتمسك بنظم جيسي. غالباً ما يتطلب تحصيل التحويل الفارماكولوجي بالأميودارون من ساعات إلى أيام، ويفيد هذا الدواء أيضاً عند المرضى ليعودوا بسرعة إلى الرجفان الأذيني بعد التحويل بالتيار المباشر.

عندما يكون التحويل غير عاجل، فيجب أن يُؤخّر لمدة شهر لكي يسمح بتأسيس معالجة مضاد للتخثر بالوارفارين *warfarin*، ويجب أن تستمر هذه المعالجة إلى 4 أسابيع بعد ذلك. إذا أصيب المرضى بالرجفان الأذيني مرة أخرى بعد تحويلات مسبقة، فإن الأميودارون هو دواء الاختيار على نحو يسبق محاولات تقويم النظم القلبي. يستعمل الأميودارون أيضاً لكبت نوب تسرع القلب فوق البطيني والرجفان البطيني.

معالجات إضافية في الرجفان الأذيني المزمن *Additional treatments in chronic atrial fibrillation*. غالباً ما

تكون المعالجة المدبدة بالوارفارين إلزامية لإنقاذ المضاعفات الصمّية. ربّما تكون نجاعة الأسيرين كعامل مضاد للصمّة أقل في هذه المجموعة. ولكن تبين أنه ذو قيمة عند المرضى الذين لا يلائمهم الوارفارين.

الررفة الأذينية Atrial flutter

ثمّة شك بأن يكون منشأ الررفة الأذينية أو عقابيلها ناجمة عن الرجفان الأذيني. تكون السرعة البطيئة عادة أسرع (نموذجياً، نصف سرعة الأذينة 300، وتُحلي حصار 1:2)، التي تكون سريعة جداً ولا تترك دون معالجة. ربّما يمتلك المرض هذا النظم المشابه لمدة طويلة، ثمّة إمكانية قليلة لتراكم الخثرة الأذينية. قد يعدّ التحويل دون مضاد التخثر مأموناً أحياناً ولكن عادة ما يكون مضاد التخثر مطلوباً. يجب أن لا يترك المصابون بالررفة الأذينية المزمنة، وعادة ما يعيد التحويل بالتيار المباشر النظم إلى النظم الجيبي أو ينتج عنه رجفان أذيني، ويعالج الأخير كما سبق. عندما يفشل تحويل المرضى أو عند عودة الررفة الأذينية فيجب إحالتهم لتطبيق الانفصال بالذبذبة الراديوية *radio-frequency ablation* التي تكون ذات فعالية عالية وقد تنزع سبب الررفة الأذينية عند أكثر من 80% من الحالات.

تسرع القلب الأذيني مع الإحصار الأذيني البطوني المتغير

Atrial tachycardia with variable AV block

تكون سرعة الأذينة حوالي 120 - 150/دقيقة، ويشيع وجود الإحصار الأذيني البطوني. إذا كان المريض يتناول الديجوكسين، فيجب أن يشك به كسبب لاضطراب النظم ويوقف إذا كان المريض لا يستعمل الديجوكسين، فرمّا يستعمل لضبط السرعة البطيئة. يجب إحالة هؤلاء المرضى إلى الانفصال بالذبذبة الراديوية *radio-frequency ablation*.

إحصار القلب Heart block

إن استعمال النواظم *pacemakers* الدائم هو خارج نطاق هذا الكتاب. قد يتحسن التوصيل الأذيني البطيني بالأترويين على نحو إسعافي (إحصار مبهمي مضاد للمُسكارين) (0.6 ميلي غرام وريدياً) أو الأيزوبرينالين (ناهض مستقبلات β الأدرينية) (0.5 - 10 ميكروغرام/دقيقة، وريدياً). قد يحتاج

لأسلاك الإنظام pacing المؤقتة قبل إحالة المريض إلى غرس الناطمة pacemaker.

متلازمة (وولف - باركنسون - وايت) ما قبل الاستثارة Pre-excitation (Wolff-Parkinson-White) syndrome

تحدث هذه المتلازمة عند الأفراد الأصحاء الذين لديهم شذوذات (إضافية) في السبل الأذينية البطينية، وغالباً ما يعانون من نوب تسرع قلبي بعودة الدخول الأذيني البطيني الانتيايبي أو الرجفان الأذيني. غالباً ما تستعمل أدوية تكبت الضربات المنتبذة البدئية وتؤخر التوصيل عبر السبل الإضافي للوقاية من النوب مثل sotalol أو flecainide أو amiodarone. قد يزيد الديجوكسين والغيراباميل التوصيل عبر السبل الشاذة وينبغي عدم استعمالهما. قد يُحتاج للتحويل الكهربائي لإعادة التَّظْم الجيبي عندما تكون السرعة البطينية شديدة جداً. غالباً ما يساعد الانفصال بالذبذبة الراديوية على الشفاء.

الضربات البطينية المبكرة

Ventricular premature beats

تشيع هذه الضربات بعد احتشاء عضل القلب، وتكمن أهميتها الخاصة بأن موجة R- (على مخطط كهربية القلب) كضربة منتبذة، تتطور خلال الضربة الطبيعية أو خلال الأطوار الذروية من موجة T للضربة الطبيعية، التي قد تُورث التسرع القلبي البطيني أو الرجفان (ظاهرة R - على T). يصل حوالي 80% من المصابين باحتشاء عضل القلب إلى الرجفان البطيني الذي يكون مسبقاً بشكل ضربات بطينية مبكرة. إنَّ اللغوكاين (ليدوكاين) فعَّالٌ في كبت الضربات البطينية المنتبذة ولكن غالباً ما لا يستعمل عند وجود زيادة في الاختطار الإجمالي.

تسرع القلب البطيني Ventricular tachycardia

يتطلب تسرع القلب البطيني معالجة إسعافية إذ غالباً ما يؤدي إلى رجفان بطيني وتوقف الدوران. قد توقف قبضة الإبهام القوية على منتصف القص أو البرك precordium تسرع القلب أحياناً. أمَّا إذا حصل تدهور سريع في الديناميكيا الدموية، فيكون التحويل الكهربائي هو الخيار

العلاجي، قد يُبدأ بالمعالجة باللغوكاين (ليدوكاين) وريدياً، أو يعطى الأميودارون وريدياً إذا فشل ذلك وإذا كانت حالة المريض القلبية الوعائية جيدة. يفضل الأميودارون أو السوتالول لمعالجة تسرع القلب البطيني الناكس. ولا توجد دواعي لاستعمال الميكسليتئين Mexiletine، أو الديسويراميد، أو البروكايناميد، أو الكينيدين أو البروبافينون. يجب إحالة هؤلاء المرضى إلى إزالة الرجفان بزرع مقوم نظم القلب implanable cardioverter defibrillator (ICD).

الرجفان البطيني وتوقف القلب

Ventricular fibrillation and cardiac arrest

عادة ما ينجم الرجفان البطيني عن احتشاء عضل القلب أو عن نقص التروية أو عن المرض القلبي العضوي الخطير وهو السبب الرئيسي لتوقف القلب. أُصدرت الدلائل الإرشادية للتدبير العلاجي من قبل مجلس الإنعاش في المملكة المتحدة UK كما يظهر في (الشكلين 2.24 و 3.24). يجب إحالة المرضى الذين يعانون من خطر الموت القلبي المفاجئ (SCD) للقيام بزرع مقوم نظم القلب لإزالة الرجفان (ICD).

متلازمة QT الطويلة Long QT syndromes

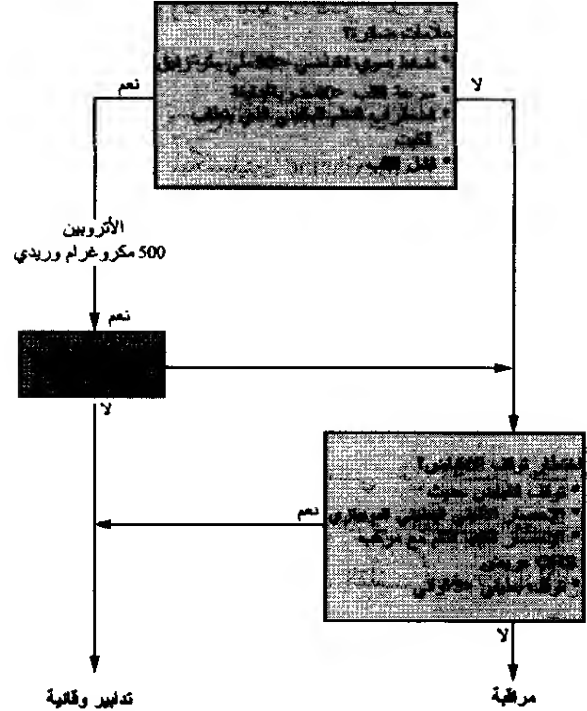
تنجم هذه المتلازمة عن خلل وظيفي في القنوات الأيونية، الذي يؤدي إلى اختلال عودة الاستقطاب (الذي يعبر عنه بتطاول فترة QT) وتتميز بتسرع قلب بطيني وفشل النقاط torsade de pointes⁸. تتراوح الأعراض من نوب الغشي إلى توقف القلب. يكون عدد ضحمن من الأدوية المختلفة مسؤولاً عن الشكل المكتسب لهذه الحالة (تتضمن أدوية اضطراب النظم، ومضادات المكروبات، ومناهضات مستقبل H₁ - هيستامينية، مناهضات مستقبل السيروتونين) وأما العوامل المؤهبة فهي الجنس، والبطء الحديث في سرعة القلب، ونقص بوتاسيوم الدم⁹. تنجم الأشكال الخلقية من متلازمة QT الطويلة من طفرات في الجينات المُشفرة للقنوات الأيونية lon channels، يظهر بعضها بعد التعرض للأدوية.

⁸ فرنسي: torsade - فتل twist + نقطة point، تشير جملة "فشل النقاط" إلى متتالية مميزة للأعلى يتبعها إلى الأسفل QRS.

⁹ Viskin S 1999 Lancet 354: 1625 - 1633

بطء القلب Bradycardia

(يتضمن المعدلات المنخفضة غير الملائمة للحالة لديناميكية الدموية)
إذا كان ملائماً، إعطى الأكسجين ووطد طريقاً وريدياً متلاحاً



تدابير وقائية

- 4-6 لترات من الدم وريدياً
- 3-5 ميكروغرام وريدياً
- 10-20 ميكروغرام وريدياً
- 10-20 ميكروغرام وريدياً

الطلب مساعدة الفخير
ترتيب الانظم بطريق الفم

A

الشكل 2.24: بروتوكول معالجة اللانظميات القلبية في المستشفى

بالإذن من المجلس البريطاني للإنعاش (الطبعة الأخيرة متاحة على الموقع

(www.resus.org.uk)

الخلاصة Summary

- قد تعالج اضطرابات النظم على نحو مباشر بأسلوب فيزيائي كهربائي، أو فارماكولوجي أو جراحي. يزداد كثيراً جداً استعمال الجذ ablation بالذبذبة الراديوية واستعمال أجهزة مثل النواظم الدائمة وICDS، وينحط استعمال الأدوية نسبياً، غالباً ما تستعمل الأدوية الآن كعلاجات مساعدة.
- يتأثر الاختيار بين الأدوية جزئياً بالتنبؤات النظرية لفعل الأدوية على الخلية القلبية ولكن يتأثر كثيراً من الملاحظات القصيرة الأمد والمديدة لنجاعة هذه الأدوية ومأمونيتها.

- قد تكون الأدوية المضادة لاضطراب النظم خطيرة، ويجب عدم استعمالها إلا عند وجود الأعراض أو عندما يكون المريض مصاباً بديناميكية دموية متقوصة.
- يعدّ الأدينوزين الخيار العلاجي لتشخيص اضطراب النظم فوق البطيني واعتكاسه. أما الفيراباميل فهو البديل في التدبير العلاجي لتسرع القلب ذي المركب الضيق.
- إنّ الأميودارون فعّال جداً لعكس الرجفان الأذيني والوقاية من تسرع القلب البطيني ولكنه يمتلك بعض التأثيرات الضائرة.
- يستبقي الديجوكسين دوراً فريداً كمضاد اضطراب نظم قلبي ذي تأثير إيجابي على التقلص، ويفيد كثيراً في بطء التوصيل الأذيني البطيني الحاصل في الرجفان الأذيني.

فشل القلب ومعالجته

Cardiac failure and its treatment

بعض الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية

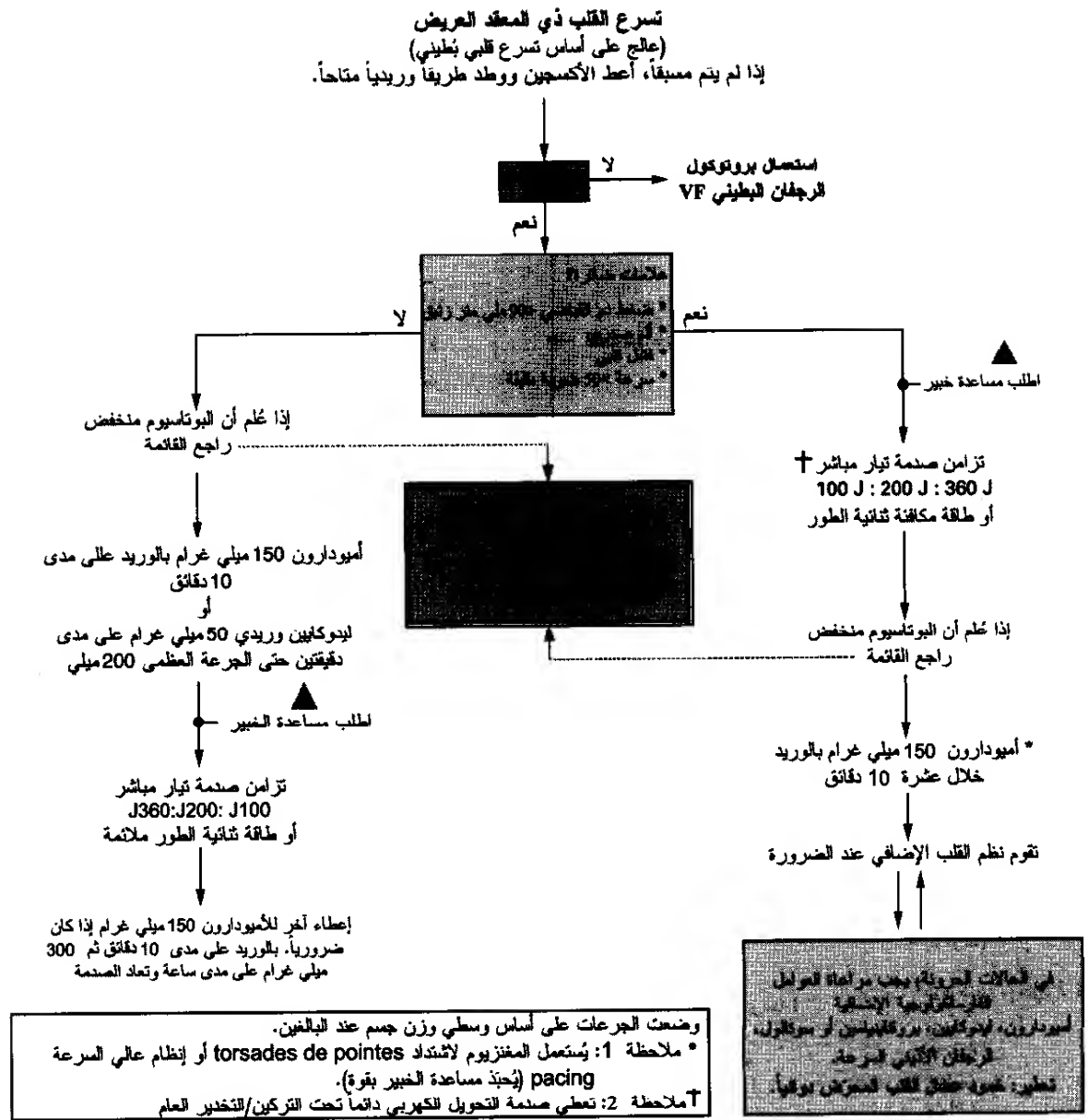
SOME PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

يعتمد نتاج القلب (CO) على سرعة التوصيل القلبي (HR) وحجم الدم المقذوف مع كل ضربة beat، حجم السكتة stroke (SV)؛ الذي يعبر عنه بالمعادلة التالية:

$$CO = HR \times SV$$

تتضمن العوامل الثلاثة التي تنظم حجم السكتة Stroke volume طليعة التحميل، والحمولة التلوية والقلوصية.

- طليعة التحميل preload هي التحميل القلبي المحدث بحجم الدم المقذوف من الأذين الأيسر إلى البطين الأيسر (في نهاية الانبساط البطيني) الذي يجب أن يقذف مع كل تقلص. يمكن أن يُرى ذلك أيضاً كمقدار الشد الذي يخضع إليه البطين الأيسر. وكما ترتفع طليعة التحميل، كذلك يحصل في درجة من الشد ويزداد طول الألياف العضلية القلبية. ولذا تكون طليعة التحميل هي حجم التحميل وقد تكون مفرطة عندما يكون هناك قصور صمامي مثلاً.



تابع الشكل 2.24

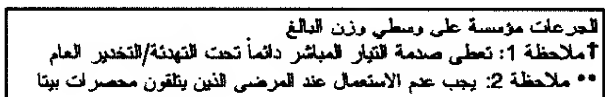
تعريف الفشل القلبي

DEFINITION OF CARDIAC FAILURE

يتجلى الفشل القلبي عندما لا يستطيع القلب أن يزود جميع الأعضاء بالإمداد الدموي اللازم للمتطلبات. يضمن هذا التعريف زوجاً من العناصر: الأول، قد يكون نتاج القلب طبيعياً عند الراحة، الثاني، عندما يزداد الطلب فإن إرواء الأعضاء الحيوية (الدماغ والكليتين) يُصاب على حساب الأنسجة الأخرى، خاصة العضلات الهيكلية. يُصان الضغط الشرياني المجموعي الإجمالي أيضاً حتى مرحلة متأخرة.

- الحمولة التلوية *Afterload*. ترجع الحمولة التلوية إلى التحميل على البطين المتقلص المُحدث بمقاومة الدم المقذوف من البطين إلى الجملة الشريانية، كما في المقاومة المحيطية الإجمالية. ولذا فإن الحمولة التلوية هي تحميل انضغاطي وتكون مفرطة كما في فرط ضغط الدم الشرياني.
- القلوصية *contractility*. ترجع القلوصية إلى قدرة عضل القلب على توليد القوة الضرورية للاستجابة لطليعة التحميل والتغلب على الحمولة التلوية.

أعط الأكسجين ووطد الطريق للوردي المتاح، إذا كان ذلك ملائماً



2.24 تابع الشكل

عبر أفعالها على الجهاز المجاور للكبيبات في الكلية وعبر منعكس الضغط الشرياني على التوالى.

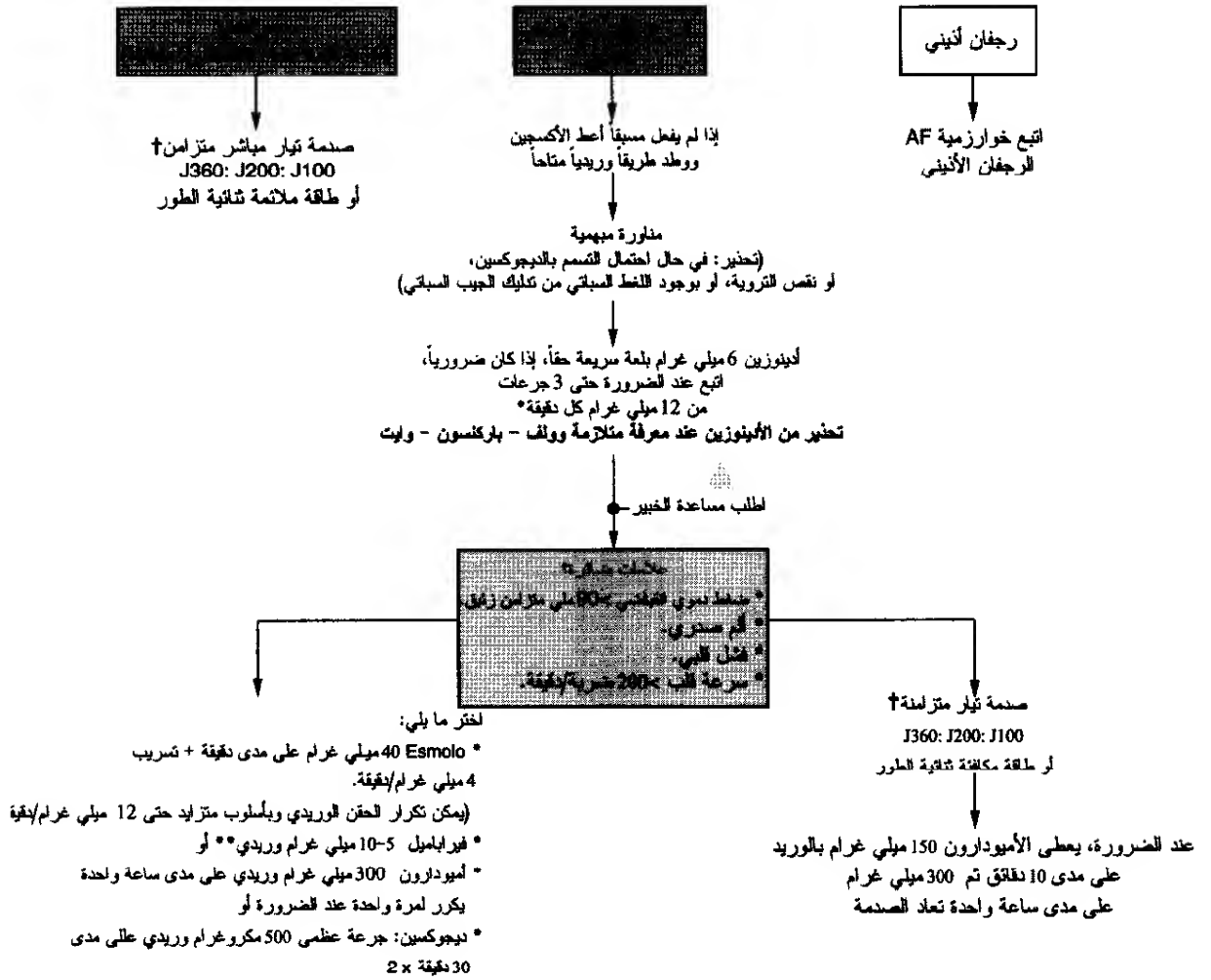
يوجد الشذوذ الصماوي المبكر في معظم أنماط المرض القلبي بازدياد إطلاق الهرمونات الخاصة بالقلب، أي البيبتيدات المدرة للصوديوم ANP وBNP (A للأذنية، B للداغ) التي اكتشفت أولاً، وربما أصبح تركيزها البلازمي مرشداً للمعالجة¹⁰. تكبت هذه البيبتيدات الإنتاج السوي

تتبع هذه الاستجابات التفعيل العصبي الصماوي عندما يبدأ القلب بالفشل.

تكمن الأهمية العلاجية لتمييز هذه الفيزيولوجية المرضية بأن العديد من الشذوذات العصبية الصماوية في الفشل القلبي ولاسيما ارتفاع الرينين ونشاط الودي يمكن أن تنجم عن الأدوية المستعملة في المعالجة، بالإضافة للمرض. لا يتبدل الإرواء الدموي على نحو مبكر في الفشل القلبي، بينما تنبه المدرات البولية وموسعات الأوعية إنتاج الرينين والنورأدرينالين

.Troughton RW et al 2000 Lancet 355: 1126 – 1130¹⁰

تسرع القلب ذي المعقد الضيق (تسرع القلب فوق البطيني المفترض)



تؤسس الجرعات على وسطي وزن البالغ جرعة بدء الأدينوزين 6 ميلي غرام هي حالياً مخصصة خارج المملكة المتحدة

- ملاحظة 1: يُحصر الشيفرين والمركبات الشبيهة (related) ذات الدلالة تأثير الأدينوزين، بيدي المرضي الذين يتناولون الديبيريدامول، أو الكاربامازيبين، أو هواء النين لديهم قلوب مزلة التعصيب تأثيراً مبالغاً فيه قد يكون خطيراً.
- † ملاحظة 2: أعط دائماً صدمة التيار المباشر للتهدة/التخدير العام.
- ملاحظة 3: يجب عدم الاستعمال عند المعالجين بمحضرات بيتا.

تابع الشكل 2.24

ألياف عضل القلب استجابة لازدياد الشد stretch، يمكن أن يستقطب كامل البطين لشرح العلاقة الطبيعية بين ضغط الامتلاء والكسر القذفي ejection fraction (الشكل 2.24). يتجلى معظم المصابين بفشل القلب في الطور A من العلاقة،

للألدوستيرون، ولكن يظهر أن هذا الكبت قد يُهمل overridden في الفشل القلبي.

منحنى ستارلينغ وفشل القلب

THE STARLING CURVE AND CARDIAC FAILURE

يصف منحنى ستارلينغ¹¹ بدرجة رئيسية ازدياد قلووية

physiology University College, London. He also coined the word hormone

¹¹ Ee nest Henry Starling 1866 – 1927. Professor of

NATURAL HISTORY OF CHRONIC CARDIAC FAILURE

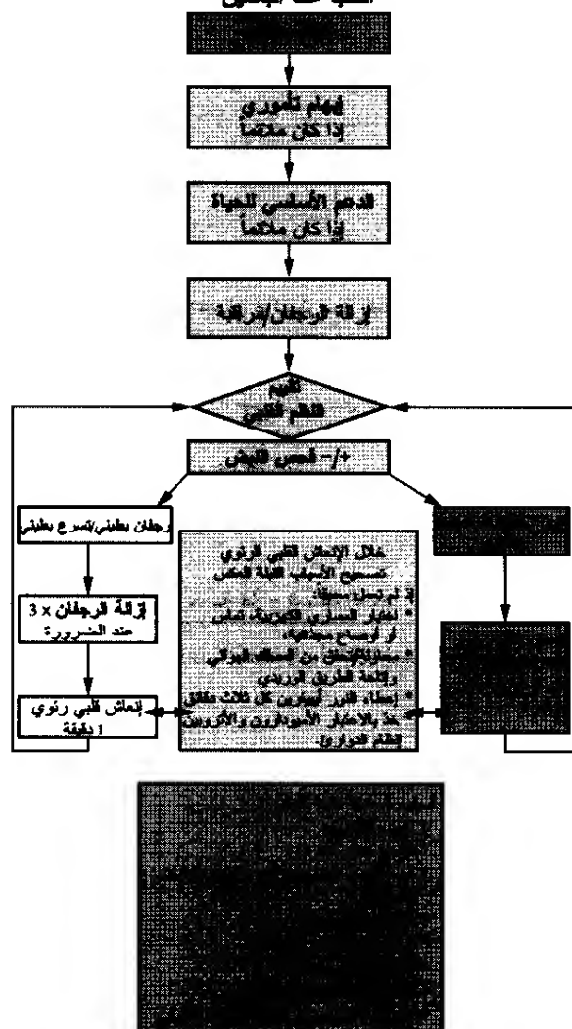
أغراض المعالجة OBJECTIVES OF TREATMENT

● **إنقاص المَرَاضة.**

● **إنقاص مُعدّل الوفيات.**

ثمة بعض التوتر بين هذين الغرضين فيما يتعلق بفعل

خوارزمية دعم الحياة المتقدم للتبوير العلاجي لتوقف القلب عند البالغين



الشكل 3.24: الدعم الحياتي المتقدم للقلب (BLS): الدعم الأساسي للحياة بالإذن من جمعية الإنعاش في المملكة المتحدة يوجد الإخراج الخبز علم الموقع www.resuse.org.uk

¹² جمعية نيويورك القلبية NYHA

الصف I - زلة صفري (عدا التمرين المعتدل)
الصف II - زلة أثناء المشي على السطح المستوي
الصف III - زلة أثناء الدخول أو الخروج من السريز
الصف IV - زلة أثناء الاستلقاء بالسريز

إنقاص طليعة التحميل Reduction of preload

المدرات البولية Diuretics تزيد المدرات البولية من فقدان الملح والماء، وتنقص حجم الدم وتخفض ضغط الامتلاء الوريدي المفرط (راجع الفصل 26). وتلطف الملامح الاحتقان الوذمية oedema في الرئتين والمحيط؛ عندما يتضخم القلب تضخماً عياناً grossly، فإن نتاج القلب سوف يزداد أيضاً (راجع المناقشة في منحني ستارلنغ).

النترات Nitrates (راجع الفصل 23 أيضاً) توسع العضلات الملساء في أوعية الموسعة capacitance الوريدية، وتزيد من حجم السرير الوعائي الوريدي (الذي يُولف 80% في الحالة الطبيعية من الجملة الوعائية كاملة). ينقص ضغط البطين الامتلائي، ولذا ينقص شد جدار القلب، وتنقص متطلبات عضل القلب للأوكسجين. يكون الفعل الموسع للشريينات قليلاً نسبياً. قد تعطى ثلاثي نترات الغليسيريل تحت اللسان 0.3 - 1 ميلي غرام من أجل فشل البطين الأيسر الحاد وغالباً ما تكرر عند الضرورة أو تعطى تسريباً وريدياً - 200 10 مكروغرام/دقيقة. قد يعطى في فشل البطين الأيسر المزمّن ثنائي نترات ايزوسورييد 40 - 160 ميلي غرام/يومياً بالضم على شكل جرعات مقسمة أو أحادي نترات ايزوسورييد 80 40 - ميلي غرام/يوم. تتحسن السعة الجهدية ولكن قد يتطور تحمل Tolerance النترات مع الاستعمال المزمّن. الصداع، الذي يميل لتحديد جرعة النترات المستعملة في الذبحة، هو الذي يعدّ مشكلة صغيرة في فشل القلب؛ ربما بسبب تضيق الأوعية الموجود مسبقاً.

إنقاص الحمولة التلوية Reduction of afterload

الهيدرالازين Hydralazine (راجع الفصل 23) يرخي الهيدرالازين العضلات الملساء الشريانية وينقص المقاومة الوعائية المحيطية، ويحدد تسرع القلب الانعكاسي من فائدته وقد تتعرض الذبحة الحمامية عندما تتجاوز الجرعة 100 ميلي غرام يومياً.

إنقاص طليعة التحميل والحمولة التلوية

Reduction of preload and afterload

مبطلات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE (راجع الفصل

الأدوية المُدرة للبول والموسعة للأوعية، التي تحسن الأعراض مؤقتاً، قد تعرض البقاء survival للخطر. وثمة توتر آخر بين احتياجات معالجة ملامح الفشل القُدمانسي، أو نتاج منخفض، وفشل ارتدادي backward، أو الملامح الاحتقان. إن العرض الرئيسي لنتاج القلب المنخفض هو التعب fatigue الذي يصعب تقديره كمياً، ويميل المرضى لضبط معالجتهم بدرجة أكبر من ضبط الاحتقان الوريدي.

الغايات الديناميكية الدموية من المعالجة الدوائية

Haemodynamic aims of drug therapy

قد ينجم فشل القلب الحاد أو المزمّن عن مرض في العضل القلبي نفسه، ولاسيما الإقفار ischaemic، أو التحميل المفرط المفروض imposed عليه عبر فرط ضغط الدم الشرياني، أو المرض الصمامي أو التحويلة الشريانية الوريدية. يتطلب التدبير العلاجي تفريغ أي سبب مستبطن قابل للمعالجة أو متفاقم، وكذلك المعالجة المباشرة للفشل نفسه.

تفيد المعالجة في التمييز بين قدرة عضل القلب لضخ الدم والتحميل المقابل لما يتوجب على القلب عمله. يتنبه عضل القلب الفاشل بشدة حتى يقلص بازدياد السّوق drive الودي الذي تحاول الجهود العلاجية أن تحرضه وظيفياً على نحو قوي والتي ربما تكون غير نافعة وحدها. على الرغم من المحاولات العديدة في السنوات الحديثة، يبقى الديجوكسين الدواء الملائم المؤثر في التقلص القلبي inotropic للاستعمال القموي المزمّن. وبأسلوب متباين، تكون العوامل التي تنقص طليعة التحميل والحمولة التلوية فعالة جداً، ولاسيما عندما يزداد حجم البطين الأيسر. (التي تكون أقل كهنناً لفشل البطين الأيمن). أما الخطر الرئيسي لاستعمال هذه العوامل فهو الانخفاض الحاسم في نتاج القلب أحياناً عند المرضى الذين يعتمد نتاج القلب لديهم على الضغط الامتلائي العالي للبطين الأيسر، كما في نفاذ الحجم باستعمال المدر البولي أو عند المصابين بتضيقٍ مترالي mitral stenosis.

تصنيف الأدوية CALSSIFICATION OF DRUGS

تصنّف الأدوية حسب إنتاجها

23 أيضاً) تعمل من خلال:

- إنقاص الحمولة التلوية، إذ يمنع تحول أنجيوتنسين I إلى الشكل الفعال، أنجيوتنسين II، الذي يعدّ مضيقاً قوياً للأوعية، ويكون موجوداً في البلازما بتركيز عالٍ في فشل القلب.
- إنقاص طليعة التحميل، لأن تشكل الألدوستيرون ينتج عنه احتباس الملح والماء (ازدياد حجم الدم)، ولذا تكون الوقاية بإنقاص الأنجيوتنسين II.

تكون مثبطات ACE الأدوية الوحيدة التي تنقص المقاومة المحيطية (الحمولة التلوية) والتي لا تسبب تفعيلًا انمكاسياً للحملة الودية. قارنت دراسة CONSENSUS الإنالابريل enalapril مع الغُفل Placebo عند المصابين بالفشل القلبي NYHA من الصنف IV، تبين أن 26% من المصابين في مجموعة الإنالابريل قد ماتوا بعد ستة أشهر مقارنة مع 44% في مجموعة الشاهد. ونقصت الوفيات بين المصابين بفشل قلبي متروك¹³. توجد بينة الآن من العديد من الدراسات المديدة التي أظهرت بأن تثبيط ACE يُحسن البقاء Survival وينقص الإدخال إلى المستشفى لمعالجة فشل القلب¹⁴.

يجب أن تعطى جرعة اختبار *test dose* للمصابين بفشل القلب (أو الذين يتناولون مسبقاً مُدراً بولياً لسبب آخر مثل فرط ضغط الدم). قد تعتمد كثيراً صيانة ضغط الدم عند مثل هؤلاء الأفراد بدرجة على تفعيل جملة الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون وقد تسبب الجرعة المعيارية Standard dose انخفاضاً كارثياً في ضغط الدم. تعدّ جميع مثبطات ACE، عدا الكابتوبريل captopril (بما فيها الأينالابريل) طلائع دوائية، لأنها تكون غير فعالة لعدة ساعات بعد إعطاء الجرعة. يعطى هذا الأفضلية لاستعمال الكابتوبريل بجرعته (جرعته) الأولية تحت إشراف طبي، يمتلك الكابتوبريل أقصر عمر نصفي $t_{1/2}$ ولذا يُعكس نقص ضغط الدم بسرعة كبيرة، تتوافر بدائل عديدة تنتمي إلى مثبطات ACE (راجع الفصل 23) التي

تمتلك عمراً نصفياً $t_{1/2}$ طويلاً مما يوحي بأن الجرعات الأولية سوف تمتلك تأثيراً تراكمياً على ضغط الدم لعدة أيام، تُحسب مثبطات ACE المديدة المفعول مثل الليزينوبريل Lisinopril (عمره النصفي 12 ساعة) و Perindopril (عمره النصفي 31 ساعة) اختطار الانخفاض المفاجئ في ضغط الدم أو الوظيفة الكلوية (الترشيح الكبيبي) بعد الجرعة الأولى. يمكن البدء بهذه الأدوية خارج المستشفى، عند المرضى الذين لا يرجح أن يكون لديهم رينين بلازمي مرتفع (غياب الودمة العيانية أو مرض التصلب العصيدي المنتشر). وتقتضي الحكمة أن تنظم الجرعة الأولى لتؤخذ قبل الذهاب للسرير.

مُحصرات المستقبل بيتا الأدرينية Beta-adrenoceptor

blockers. إن الإدراك بأن مساق فشل القلب المزمن يمكن أن يتعرض للضرر بتفعيل جُملتسي الرينين - أنجيوتنسين ألدوستيرون والجهاز العصبي المركزي أدى إلى استقصاء إمكانية المنفعة من مستقبلات بيتا الأدرينية في حالة معينة، وعلى نحو متناقض، يكون لمثل هذه الأدوية تأثير ضائر. إذ أظهرت التجارب السريرية بأن الكارفيدولول carvedilol، bisoprolol، أو البيزوبرولول، أو الميتوبرولول metoprolol تخفض معدل الوفيات وتقص مدة المكث في المستشفى عندما تضاف إلى المدرات البولية، والديجوكسين ومثبطات ACE (انظر أدناه).

السيرونولاكسون Spironolactone يرتفع الألدوستيرون

في البلازما في فشل القلب. يفعل السيرونولاكسون كمدرٍ بولي ويقوم بحصار تنافسي لمستقبلات الألدوستيرون، ولكنه يمتلك بالإضافة لذلك تأثيراً على النتائج في فشل القلب.

قلماً يستعمل الفينيتولامين Phentolamine أو نتروبروسيد الصوديوم (راجع الفصل 23) (تسريعاً وريدياً) عندما يترافق فشل القلب الحاد مع ضغط دموي مرتفع.

تثبيط عضل القلب Stimulation of myocardium

الديجوكسين Digoxin: يُحسن الديجوكسين قلووية عضل القلب (تأثير إيجابي في التقلص القلبي) بأسلوب فعال في القلب الفاشل المتوسع وفي الاستعمال المديد حالما تتم السيطرة على نوبة الفشل القلبي. يحدث هذا التأثير عند

¹³ The CONSENSUS Trial Study Group 1987 New England Journal of Medicine 316: 1429 – 1435
¹⁴ Flather M D et al 2000 Lancet 355: 1575 – 1587

المديدة تحسن البقايا حتى في فشل القلب الخفيف. تمت مقارنة الإنالابريل Enalapril في دراسة SOLVD مع الغُفل عند المصابين إما بعلامات الفشل القلبي السريري أو بنقص وظيفة البطين الأيسر اللاأعراضي؛ أنقصت المعالجة الأحداث الخطيرة (احتشاء عضل القلب والذبحة اللامستقرة) بحوالي 20%، وأنقصت الإدخال إلى المستشفى بحالة الفشل القلبي المتروكي بما يعادل¹⁶ 40%. تفيد كثيراً المدرات البولية *Diuretics* للتدبير العلاجي العرضي ولكنها لا تمتلك أثراً على البقايا. سوف يكون الخيار لمعظم المرضى مدرات البول العروية *loop diuretic*، مثل الفوروسيميد *furosemide* الذي يبدأ بحوالي 20 - 40 ميلي غرام يومياً. وبسبب التأثير المؤثر للبوتاسيوم الناجم تثبيط ACE فغالباً ما لا يُطلب استعمال الأميلوريد *amiloride*، أو تستعمل على الأقل جرعات منخفضة من مدرات البول العروية.

ثمة بيئة قوية *overwhelming* الآن هي أن إحصار بيتا يكون نافعاً في فشل القلب المزمن على الرغم من أن الاعتقاد الطويل بأن التأثير السلبي على التقلص القلبي كان مانعاً لاستعمالها. لم تقدم التجارب المبكرة قوة البيئة، ولكن أشار تحليل ميتا *Meta-analysis* إلى تناقص معدل الوفيات بحوالي 31%. أكدت التجارب اللاحقة *CIBIS-2* و *MERIT-HF* بأن إحصار بيتا المزمن يمتلك تأثيراً على البقايا في هذا الحجم من فشل القلب¹⁷ المعتدل حتى الوخيم (*IV/III NYHA*). إن

ذوي النظم الجيبي، ويفصل عن فعله (ميقاتية سلبية) المنقص لسرعة البطين وهذا يُحسن الامتلاء البطيني في حالة الرجفان الأذيني. استعمل الديجيتال منذ أكثر من 200 سنة من أجل الخرب *dropsy*، قدمت تجربة *DIG* بعض التفريع للأطباء الذين يرغبون بينة من المنفعة المديدة¹⁵. كان ذلك مقارنة عشوائية استباقية بين الديجوكسين والغُفل عند حوالي 7788 مريضاً من جمعية القلب في نيويورك *NYHA* من الصنف II إلى III من فشل القلب والنظم الجيبي، تلقى هؤلاء أحد مثبطات *ACE* ومُدراً بولياً. لم يكن ثمة فرق في معدل الوفيات الإجمالي بين هاتين المجموعتين ولكن المرضى الذين تناولوا الديجوكسين أصيبوا بنوب أقل وكان إدخالهم للمستشفى أقل بسبب فشل القلب المتدهور؛ وعلى نحو غير شبيه بالاتجاهات *isotropes* الإيجابية الأخرى، لم يزد الديجوكسين من معدل الوفيات الإجمالي أو اضطرابات النظم. تؤثر مثبطات الفسفودياستراز، أي *enoximone* وميلرنيون *Milrinone* تأثيراً إيجابياً على التقلص القلبي، بسبب تثبيطها الانتقائي للإنزيم العضلي القلبي، وقد تستعمل في المعالجة القصيرة لفشل القلب الاحتقاني الوخيم. تشير البيئة بأن الاستعمال المديد لهذه الأدوية ينقص من البقايا.

راجع الفصل 22 من أجل الدوبامين، والدوبوتامين، والكزاموتيرول *Xamoterol*.

التدبير الدوائي لفشل القلب

DRUG MANAGEMENT OF CARDIAC FAILURE

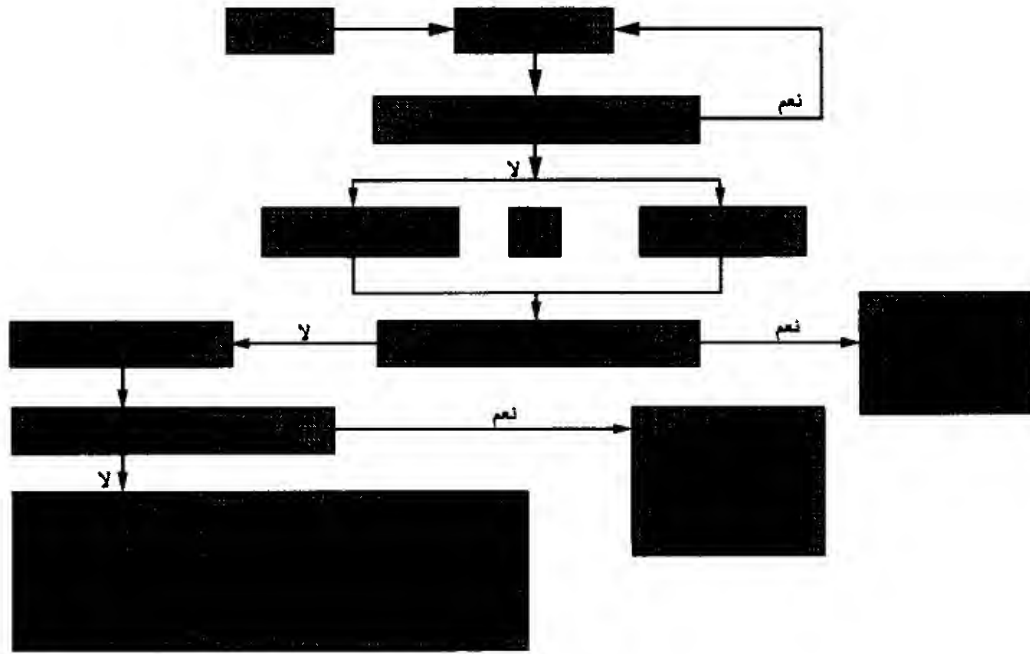
فشل القلب المزمن *Chronic cardiac failure*

يظهر مخطط الخطوات الحكيمة للتدبير العلاجي الدوائي لفشل القلب المزمن في (الشكل 5.24). تتضمن النقاط التي يجب التأكيد عليها في هذا المخطط بأن جميع المرضى حتى المصابين بفشل خفيف *mild failure* يجب أن يعطوا مثبط *ACE* كخطٍ علاجي أولي. أوضحت العديد من الدراسات

¹⁶ SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction. The SOLVD Investigators 1991 Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New England Journal of Medicine* 325: 293 - 302.

¹⁷ تضمنت 24 تجربة حتى عام 1997 على محصرات بيتا (β) في فشل القلب 3141 مريضاً فقط. *MERT - HF* (Lancet 1999 353: 2001) أما تجربة *MERT - HF* فكانت تتضمن حوالي 3391 مريضاً وكانت تجربة *CIBIS-2* تتضمن 2467 مريضاً كذلك (Lancet 1999 353: q). أثبتت كلتا الدراستين تناقص معدل الوفيات بمقدار الثلث. أنقذت الحياة في *MERT - HF* عند 27 مريضاً فقط خلال سنوات المعالجة. وكانت أكثر فعالية وذات كلفة غير اعتيادية أكثر من المعالجة بمنظم الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ربما يعطي تأثير صف حصار بيتا تباعداً فارماكولوجياً للأدوية المستعملة حتى تاريخه.

¹⁵ تأثير الديجوكسين على المراضة ومعدل الوفيات عند المصابين بفشل القلب *The Digitalis Investigation Group 1997 The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure* *New England Journal of Medicine* 336: 525 - 532.



الشكل 5.24: التدبير العلاجي لفشل القلب المزمن (PDE: فسفوديستراز) بالإذن من مجلة Lancet

فشل القلب. لقد شوهدت المنفعة على نحو مدهش بالجرعة المنخفضة من السيرونولاكتون (25 ميلي غرام/ يوم)؛ ربّما تعكس المحافظة على البوتاسيوم والمغنيزيوم المُحسّن (كلاهما مضاد لاضطراب النظم) والتليف في عضل القلب الحادث بتأثير الألدوستيرون.

لم تتولد مثبطات الفسفوديستراز القموية المتوفرة في العلاج الروتينسي، لأن ازدياد القلوصية ذات المنفعة القصيرة الأمد تعادلت مع ازدياد معدل الوفيات (التي يظن أنها ناجمة عن اضطراب النظم) بالتحريم المزمن. لقد حدث مصير مشابه لدواء flosequinan، الذي يؤثر إيجابياً على التقلص القلبي والذي يفعل من خلال جملة الفسفوديستراز. حُصرت استعمالهما لأجل مكافحة العرض قصير الأمد السابق لزرع القلب على سبيل المثال.

فشل البطين الأيسر الحاد

Acute left ventricular failure

هو حالة طبية إسعافية شائعة (على الرغم من الإمكانية القليلة للوصول إلى انحلال الخثرة في احتشاء عضل القلب). يجب أن يكون الأسلوب بطمأنة المريض القلق بشدة الذي يسحب أن يجلس قائماً upright وساقاه بوضعية تعتمد على

إضافة مثبط ACE ينقص معدل الوفيات كثيراً وله منفعة كبيرة في البقية من خلال إنقاص معدل الوفيات المفاجئ نتيجة معاكسته لفشل المضخة المتروقي الملاحظ مع مثبطات ACE. إن الملاحظة التحذيرية الوحيدة هي واجب المرضى في البدء بإحصار بيتا بجرعات منخفضة تدريجية (1.25 bisoprolol ميلي غرام يومياً أو 3.125 carvedilol ميلي غرام مرتين يومياً) مع تنظيم مثالي للأدوية الأخرى، خاصة جرعة مُدر البول العروى، للوقاية من اللامعاوضة في ضبط فشل القلب.

لقد تلقى استعمال السيرونولاكتون دعماً لا بأس به من تجربة RALES¹⁸، التي أشارت إلى أن تثبيط ACE حتى بالجرعة العالية لا يكبت على نحو فعال فرط الألدوستيرون في

¹⁸ تجربة RALES المعشاة على 1663 مريضاً مصاباً بفشل قلبي مستقر، إما للفشل أو السيرونولاكتون (New England of Medicine 1999 34: 709) داوم جميع المرضى على علاجهم المثالي الذي يتضمن مثبطات ACE. وبعد عامين من متابعة التجربة، أقيمت التجربة على نحو مبستر نتيجة تناقص معدل الوفيات 30% عند المعالجين بالسيرونولاكتون؛ تناقص فشل المضخة المتروقي والموت المفاجئ على نحو هام. حدث تندي الرجل وانزعاج من التندي عند 10% من المرضى المعالجين، وقد حدث فرط هام في بوتاسيوم الدم عند قليل من المرضى. لم تكن تجربة RALES ذات قدرة كافية لتقرر ما إذا كان فعل السيرونولاكتون يعد إضافياً كمحصّر بيتا.

المخلص

- يتجلى الفشل القلبي عندما لا يستطيع القلب أن يقدم إلى جميع الأعضاء الإمداد الدموي الملائم لمتطلباتها.
- يُنظم حجم الضربة بطلية التحميل والحمولة التلوية والقلوصية.
- تنقص المدرات البولية، والنترات من طليعة التحميل في فشل القلب المزمن، وتقدم تقريباً أعراضاً دون أن تؤثر على النتائج.
- تنقص مثبطات ACE كلاً من طليعة التحميل، والحمولة التلوية، وتنقص المراضة ومعدل الوفيات عند ثلث المرضى تقريباً.
- يؤثر إحصار المستقبلات β الأدرينية، المداخله تدريجياً، تأثيراً مكافئاً لتثبيط ACE عند المصابين بفشل قلبي معتدل أو وخيم (III NYHA أو IV).
- يضيف السيبرونولاكتون، بجرعته المنخفضة منفعة أخرى.
- يحسن الديجوكسين قلوصية عضل القلب بأسلوب فعال عند المصابين بفشل قلبي توسعي وكذلك أيضاً عند ذوي النظم الجيبى المديد.
- تتضمن العوامل الرئيسية لمعالجة فشل البطين الأيسر الحاد الفوروسيميد، والديامورفين والأكسجين

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

- ABC of heart failure. (A series of 8 articles by various authors, in the British Medical Journal, beginning with 2000 320: 39-42)
- Burnler M, Brunner H R 2000 Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 355: 637-645
- Eisenberg M S, Mengery J 2001 Cardiac resuscitation. *New England Journal of Medicine* 344: 1304-1313
- Grace A A, Camm A J 1998 Quinidine. *New England Journal of Medicine* 338: 35-45
- Hauptman P J, Kelly R A 1999 Digitalis. *Circulation* 99: 1265-1270
- Huikuri H V, Castellanos A, Myerburg R J 2001 Sudden death due to cardiac arrhythmias. *New England Journal of Medicine* 345: 1473-1482
- Hunter J J, Chien K R 1999 Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *New England Journal of Medicine* 341: 1276-1283
- Mangrum J M, DiMarco J P 2000 The evaluation and management of bradycardia. *New England Journal of Medicine* 342: 703-709
- Morady F 1999 Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. *New England Journal of Medicine* 340: 534-544
- Northridge D 1996 Frusemide or nitrates for acute heart failure? [see comments] *Lancet* 347: 667-668

إنقاص العائد الوريدي المجموعي. إن مُدر البول العروي هو الركن الأساسي مثل الفوروسيميد 40 - 80 ميلي غرام وريدياً في المعالجة ويقدم منفعة ذات تأثير موسع للأوردة سريع وقوي مما ينقص طليعة التحميل، أي التأثير الإداري للبول. يجب إعطاء الأكسجين، إذا تحمل المريض القناع الوجهي، يمتلك الديامورفين أو المورفين وريدياً إضافة إلى تفريغ القلق والألم تأثيراً هاماً موسعاً للأوردة.

مع أنه يمكن الاستعمال القصير الأمد للأدوية المؤثرة في التقلص العضلي (راجع الفصل 22) من أجل الفشل القلبي عندما يكون نتاج القلب المنخفض ملمحاً سائداً في بعض الحالات، لكن لا بد من التذكر بأن معظم هذه الأدوية تزيد كثيراً من اختطار اضطرابات النظم عندما يكون القلب ناقص التأكسج. لا تساعد الحرائك الدوائية للديجوكسين على استعماله في الحالة الإسعافية. وقد يعطى الأمينوفيللين *Aminophylline* (5 ميلي غرام/ كيلو غرام لأكثر من 20 دقيقة) وريدياً يتبعه اتخاذ الاحتياطات المتعلقة بالجرعة والرصد (راجع الربو الخيم الحاد، الفصل 27). يجب في هذه المرحلة، مراعاة التهوية المساعدة: عندما تكون الرزمة الرئوية هي المشكلة الرئيسية، ربما تكون التهوية مأمونة وأكثر فعالية من الأدوية المؤثرة في التقلص.

الزرع القلبي CARDIC TRANSPLANTATION

يقع هذا الخيار خارج نطاق علم الأدوية السريري، أما العنصر الهام لتلبية الأغراض العلاجية فهو التمييز بأن أي معالجة دوائية أخرى ربما لا تُحسن الأعراض أو المآل. إن الطبيب الممارس هو الذي يراعي أولاً احتمال التداخل الجراحي، الذي ربما يكتنف على نحو متزايد إجراءات قصيرة من الزرع ذاته، مثل طعم المجازة Bypass أو الستنت stenting، عندما تسهم الأدوية المتضيق بفشل القلب. قد يُساعد المريض أحياناً عندما يدرك بأن فشل القلب وفشل الأدوية ليس بالضرورة هو نهاية الطريق.

- Roy D et al 2000 Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *New England Journal of Medicine* 342: 913–920
- Schrier R W, Abraham W T 1999 Hormones and haemodynamics in heart failure. *New England Journal of Medicine* 341: 577–585
- Squire I B, Barnett D B 2000 The rational use of β -adrenoceptor blockers in the treatment of heart failure. The changing face of an old therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 49: 1–9
- Peters N S et al 2002 Atrial fibrillation: strategies to control, combat and cure. *Lancet* 359: 593–603
- Pitt B et al 2000 Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. [see comments] *Lancet* 355: 1582–1587
- Podrid P J 1999 Redefining the role of antiarrhythmic drugs. *New England Journal of Medicine* 340: 1910–1912

فرط شحميات الدم

Hyperlipidaemias

الملخص

يقدم تصحيح شذوذات شحم الدم نطاقاً للتأثير الرئيسي على المرض القلبي الوعائي. تلعب الأدوية دوراً هاماً وتمتلك ضروباً مختلفة من طرز الفعل. يعدّ إحكام النظام الغذائي ونمط الحياة المكونات الوقائية الإجمالية من الاختطار.

- الفيزيولوجيا المرضية
- فرط شحميات الدم الأولي (الموروث) والثانوي
- التدبير العلاجي: تقييم الاختطار، الوقاية الأولية والثانوية، الأدوية، النظام الغذائي، نمط الحياة.
- الأدوية المستعملة في المعالجة: الستاتينات Statins؛ مشتقات حمض الفبريك؛ الراتينات المبادلة للأيونات؛ الحمض النيكوتيني ومشتقاته.

بعض الفيزيولوجيا المرضية

SOME PATHOPHYSIOLOGY

إنّ الوظيفة الطبيعية للبروتينات الشحمية هي توزيع الكوليستيرول وعود دوراته recycle. يظهر (الشكل 1.25) سبل استقلاب الشحوم ونقلها واضطراباتها الأولية (الموروثة inherited) الذي يمكن أن تلخص كما يلي:

- يمتص الكوليستيرول من الأمعاء وينقل إلى الكبد من خلال بقاوة remnant الكيلومكرون، الذي يلتقط من قبل البروتين المرتبط مع مُستقبلة البروتين الشحمي الخفيض الكثافة (LDL).

- ينقل الكوليستيرول بعدها إلى النسيج المحيطية، إذ يتحول إلى هرمونات جنسية مثلاً أو يستعمل ليشكل جدر أغشية الخلية. يدخل الكوليستيرول الكبدي إلى الدوران على

شكل بروتين شحمي وضع الكثافة (VLDL) ويستقلب إلى بقاوة بروتينية شحمية remnant lipoprotein بعد أن ينزع ليباز البروتين الشحمي ثلاثي الغليسريد. تنزع البقاوة البروتينية الشحمية من الكبد بواسطة مُستقبلات E- apolipoprotein E-receptors صميم البروتين الشحمي مُستقبلات LDL-R (LDL - R) أو تُستقلب إلى LDL ثم تنزع من الأنسجة المحيطة أو الكبد بواسطة مُستقبلات LDL-R.

- يزداد تقويض كمية الكوليستيرول المنقول من الكبد إلى الأنسجة المحيطة على نحو كبير، وتعيد الآليات الموجودة الكوليستيرول إلى الكبد. يُحمل الكوليستيرول بهذا النقل العكسي بواسطة البروتين الشحمي الرفيع الكثافة (HDL) من الخلايا المحيطة إلى الكبد حيث يخضع لعملية تكتنف الليباز الكبدي. تُعاد دورة الكوليستيرول في البلازما إلى LDL أو VLDL بواسطة البروتين الناقل لإستركوليستيرول (CEMP).

- يُعاد تجميع الكوليستيرول في الكبد على شكل بروتينات شحمية، أو يفرز في الصفراء ثم تعاد الدورة عبر الامتصاص في نهاية اللفائفي Ileum أو يفرغ في البراز.

الاضطرابات الشحمية Lipid disorders

يتظاهر اضطراب استقلاب الشحميات بارتفاع التراكيز البلازمية لمختلف أجزاء الشحميات والبروتين الشحمي (الإجمالي، LDL كوليستيرول، VLDL، ثلاثي الغليسريدات، الكيلومكرونات) والتي ينتج عنها بالدرجة الأولى المرض

القلبي الوعائي. يدرس هذا الفصل الأساليب غير الدوائية بالإضافة إلى الأساليب الدوائية، لتصحيح الشذوذات في شواكل profiles الشحميات وينقص من الداء الوعائي vascular disease وعواقبه.

يُعد ترسيب deposition الكوليستيرول في الجدار الشرياني مركزياً في العملية التصليبية العصيدية. يُحمل VLDL، وبقاوة البروتين الشحمي، وLDL إلى الشرايين الذي يمكن أن يُعد مُعصداً atherogenic محتماً. في العملية العكسية، يحمل HDL الكوليستيرول بعيداً عن الجدار الشرياني الذي يمكن أن يُعد محصناً protective مقابل التعصّد atherogenesis. يزيد الإنتاج المفرط من VLDL الكبد من كمية VLDL البلازما، من بقاوة البروتين الشحمي وLDL إذا كانت سعة استقلاب هذه البروتينات الشحمية منقوصة إما لشذوذ أولي (موروث) و/أو ثانوي (بيئي).

يرتبط ارتفاع الكوليستيرول - LDL خصوصاً مع اختطار مرض القلب التاجي، لكن من الواضح على نحو متزايد أن الارتفاع المعتدل لثلاثي الغليسريدات أو VLDL أو البقاوة بوجود منخفض للكوليستيرول - HDL قد يكون أيضاً مُعصداً atherogenic.

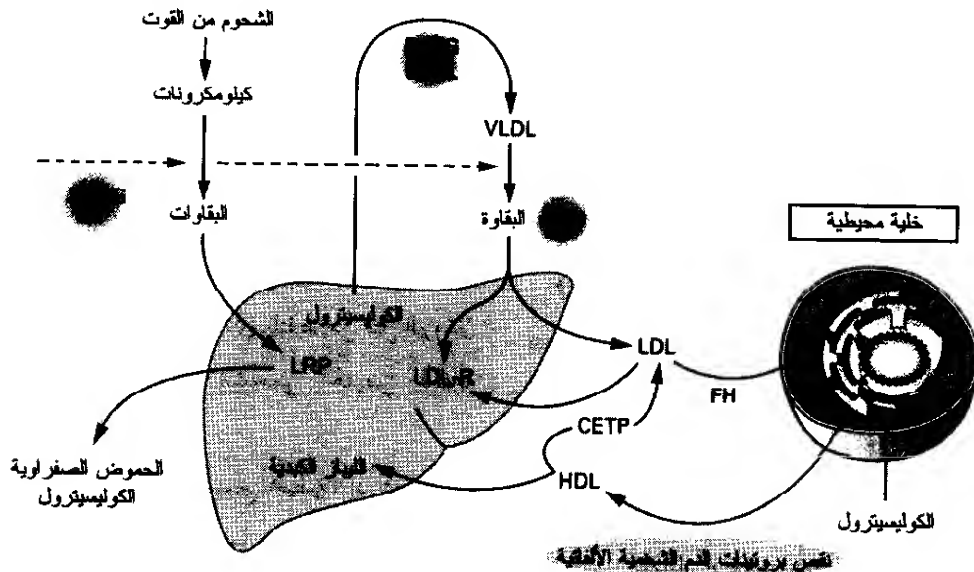
ثمة خمسة اضطرابات مورثة أولية في البروتين الشحمي تسبب اضطراب استقلاب الشحميات في النقاط المشار إليها

في (الشكل 1.25) وهي:

- فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي (FHTG) (غير شائع)، يتضمن عوز إنزيم ليباز البروتين الشحمي (LPL)، حيث ينجم عن انخفاض فعالية ليباز البروتين الشحمي نقصاً في النزع، وبالتالي زيادة ثلاثي غليسريد المصل؛ ثمة زيادة في الإفراز الكبدية لذا يرتفع التركيز البلازمي للبروتين الشحمي الوضع الكثافة VLDL الغني بثلاثي الغليسريد. يتعرض المرضى لاختطار التهاب البنكرياس الحاد الراجع عندما يزداد ثلاثي غليسريد البلازما عن 10 ميلي مول/لتر، ولا سيما عن 20 ميلي مول/لتر.

- فرط شحميات الدم المشترك العائلي (FCHL) (شائع وهام) يزداد فيه الإفراز الكبدية من صميم البروتين الشحمي B الذي يحتوي VLDL، ويزداد التحويل إلى LDL؛ نتيجة ذلك يرتفع LDL وVLDL البلازمي. يتعرض المصابون لمرض الأوعية الكبيرة (قلبية تاجية، محيطية ودماغية).

- مرض نزع البقاوة (RRD)، يدعى أيضاً بقاوة فرط شحميات الدم، شذوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم العائلي (غير شائع) إذ يوجد عيب في صميم البروتين الشحمي E. يقوم هذا اللجين Ligand الرئيسي باستقلاب الجزيئات الباقية المشتقة من VLDL والكيلومكرونات. وتكون النتيجة تراكم بقاوة VLDL التي تدعى البروتين



الشكل 1.25: سبل نقل الشحميات 341: 498 – 511 New England Journal of Medicine 1999 Knopp R H Adapted from

مَقَرَّاتُ فَعْلِ الدَّوَاءِ SITES OF DRUG ACTION

عموماً، تفعل الأدوية على إنقاص تركيز الكوليستيرول ضمن الخلايا الكبدية، مسببة ارتفاعاً معاوِضاً في مُسْتَقْبَلَات البروتين الشحمي المنخفض الكثافة (LDL - R) على سطوحها، وتزيد قَبْطُ الجسيمات الغنية بالكوليستيرول-LDL في مجرى الدم (راجع الشكل 1.25). تنقص الستاتينات *statins* تخليق الكوليستيرول وإفراز VLDL وتزيد نشاط مُسْتَقْبَلَات LDL-الكبدية. تستنفذ الراتينات *resins* الرابطة للحمض الصفراوي الحمض الصفراوي ومن ثم تجميعه الكوليستيرول *cholesterol pool*، تنقص الفيربات *fibrates* إفراز VLDL وتزيد من نشاط إنزيم ليباز البروتين الشحمي، لذا تزيد من نزع ثلاثي الغليسريد. يُنقصُ الحمضُ النيكوتيني إفرازَ VLDL وينقصُ تشكيلَ LDL ويزيدُ تشكيلَ HDL.

التدبير العلاجي Mangement

يجب أن ينظر إلى التدبير العلاجي لفرط شحميات الدم على خلفية المشاهدات التالية:

- يعدُّ فرط شحميات الدم شائعاً؛ إذ إنَّ حوالي 66% من سكان المملكة المتحدة لديهم تركيز كوليستيرول بلازمي يزيد عن 5.2 ميلي مول/لتر، يتشارك عموماً التركيز الأخفض مع الاعتطار القلبي الوعائي (في الواقع، يمكن أن يشاهد ترابط إحصائي مع تراكيز الكوليستيرول التي تكون أقل من هذه القيمة).
- يجب أن يوجَّه استقصاء فرط شحميات الدم في البدء لنفي الأسباب المشاركة، مثل فرط شحميات الدم الثانوي (راجع ما سبق). لا يفترض وجود أي منها كسبب وحيد، حتى لو كان موجوداً. يجب أن يتم البدء بقرارات التدبير العلاجي المديد فقط على أساس عينتين من الدم الصيامي على الأقل.
- يجب أن يتلقى جميع المرضى (وأزواجهم/أقاربهم، إذا كان ملائماً) النصيحة حول نمط الحياة، النظام الغذائي، ضبط الوزن، حيث يعدُّ من المكونات الهامة للوقاية الإجمالية من اختطار الأوعية الكبيرة. تؤثر المعالجة القوتية dietary

الشحمي المتوسط الكثافة (IDL) ويكون الكوليستيرول وثلاثي غليسريد عادةً بمحال 6 - 9 ميلي مول/لتر. يعاني المرضى من مرض الأوعية الكبيرة الوخيم (انظر ما سبق).

- نقص بروتينات الدم الشحمية العائلية (نادر) إذ يكون تركيز HDL (المُحصَّن) في المصل منخفضاً. ينتج عنها مرض قلبي تاجي ومرض وعائي محيطي.
- فرط كوليستيرول الدم العائلي (FH) (شائع) يتميز بارتفاع إجمالي كوليستيرول-LDL في البلازما. يصيب الشكل الوخيم جداً المتغاير الزيجوت heterozygous حوالي 1:500 من السكان (إنَّ نسخة واحدة من مستقبل LDL البروتين تكون إما غائبة أو مصابة بعيب). يرتفع LDL - الكوليستيرول من الطفولة. سوف يموت نصف الذكور غير المعالجين بحلول 60 عاماً من العمر، أما الإناث فيمتن بعدهم بحوالي 10 سنوات. تكون النتيجة الرئيسية مرض القلب التاجي، لكن يحدث أيضاً مرض وعائي دماغي أو محيطي أحياناً.

يتجلى المرض بدرجة على نحو شائع بارتفاع إجمالي في الكوليستيرول-LDL لدرجة أقل من التي تنجم عن فرط إنتاج VLDL في الكبد نتيجة توليفة نظام غذائي عالي الدهن، السمنة والاستعداد الوراثي (موروث)؛ لذلك يدعى جينائي Polygenic، ويتظاهر أثناء حياة البالغ بتصلب عصيدي يحدث مبكراً ولكن ليس أبكر من فرط كوليستيرول الدم العائلي.

ينجم فرط شحميات الدم الثانوي عن: المرض الكبدى والصفراوي، السمنة، قصور الدرقية، السكري، القوت، زَيْد الكحول، والمرض الكلوي (المتلازمة الكلالية) والأدوية (التي تتضمن *etretinate*، مثبطات بروتياز HIV، مُدَرَّات البول الثيازيدية، موانع الحمل الستيرويدية الفموية، الستيرويدات القشرية السكرية، مناهضات المستقبل بيتا الأدرينية، السيكلوسبورين).

عادة ما يحدث فرط شحميات الدم الوخيم جداً عند المصابين بمحالات مرافقة، مثل السكري مع أحد أنواع فرط شحميات الدم الأولى.

(4S) على 4444 مريضاً لديهم إجمالي الكوليستيرول - 8.0 5.8 ميلي مول/ لتر بعد احتشاء عضل القلب تلقوا على نمر عشوائي السيمفاستاتين simvastatin (الجرعة الوسطية 27 ميلي غرام). أو الغفل أن المعالجة أنقصت إجمالي الوفيات بحوالي 30%، أنقصت الموت من المرض القلبي التاجي بحوالي 42% ومن نكس احتشاء عضل القلب بحوالي 34%. لقد قدر المؤلفون بأن إضافة السيمفاستاتين simvastatin إلى التدابير العلاجية عند 100 مريض مصاب بمرض قلبي تاجي لمدة 6 سنوات، يحفظ حياة 4 من كل 6 مرضى قد يموتون، وبقي من احتشاء عضل القلب غير المميت عند 7 من كل 21 حالة متوقعة.

- إن الأهداف الدنيا المتفق عليها في الوقاية الأولية والثانوية من مرض القلب التاجي بالستاتينات Statins هي الحصول على قيم الكوليستيرول البلازمي الإجمالي أقل من 5 ميلي مول/ لتر (أو إنقاصها 20 - 25% إذا كانت النتيجة أقل) أو كوليستيرول-LDL أقل من 3 ميلي مول/لتر (أو إنقاصها 30% إذا كانت أخفض)². يمكن مراجعة ذلك بدراسة التحصين القلبي Heart protection Study (راجع الفصل 23).
- ثمة بينة بأن الستاتينات Statins تُحصن ضد السكتة stroke. تشاهد المنفعة عند المصابين بكوليستيرول بلازمي أكثر من 5.0 ميلي مول/لتر (أو كوليستيرول LDL < 3.0 ميلي مول/لتر) الذين لديهم تاريخ سكتة إقفارية أو نوب إقفارية عابرة، أو مرض قلبي تاجي أو سكري.

ثمة تضارب كبير حول مدى الوقاية الأولية (معالجة المرضى ذوي الارتفاع المعتدل بمستويات الكوليستيرول غير المصابين سريريا) وماذا يجب أن تتضمن الأدوية، وهل ينبغي البدء بالأدوية للوقاية الثانوية بدلاً من النظام الغذائي. يمكن

باعتماد على فرط كوليستيرول الدم ولكن النظام الغذائي وإنقاص الوزن أكثر فعالية في فرط ثلاثي الغليسريد في الدم. يجب إنقاص الدهون الإجمالي، لاسيما الدهون المشبع (ويستعاض جزئياً بالدهون الأحادية أو عديدة اللاتشبع)؛ يعد انتشار النباتات التي تحتوي الستيرولات و stanols، مثل Benecol، Flora Proactive، مفيدة إذ يمكن أن تنقص كوليستيرول البلازما حتى 10%. عند بعض الأفراد، ولا سيما المصابين بفرط شحميات الدم المختلط (ارتفاع الكوليستيرول وثلاثي الغليسريد)، ينتج عن الامتثال الناجح للنصيحة الغذائية وفقد الوزن، تحسن هام جداً. قد يستجيب المصابون ببقاوة فرط شحم الدم remnant lipaemia (فرط شحميات الدم RRD) بدرجة ممتازة على النظام الغذائي، فقد الوزن (وربما تضاف الفيريات).

- نوقشت على نحو كبير في العيادات الشحمية عوامل الاختطار متعددة التأثير المصاحبة مثل فرط ضغط الدم، السكري، مرض الدرقية التدخين، إضافة إلى الشذوذات الشحمية.
- وضع قرار استعمال الأدوية الخافضة لشحوم الدم على أساس الاختطار المطلق الإجمالي لمرض القلب التاجي CHD (راجع ما سيأتي والهامش 3)، مثل وجود بينة على مرض القلب التاجي، فرط ضغط الدم، السكري، التاريخ العائلي الإيجابي. يسهل التبرير في حالتين، الأولى، الوقاية الأولية عند عدد قليل نسبياً من المرضى عديمي الأعراض ولكنهم مصابون بشذوذات هامة في الشواكل profiles الشحمية؛ يُعد المرضى ذوي فرط شحميات الدم العائلي وبقاوة فرط شحميات الدم مُعرضين لاختطار عالٍ. يتخذ قرار المعالجة بناءً على الاختطار المطلق للسريخ بالإضافة إلى درجة الشذوذ الشحمي. الثانية، الوقاية الثانوية عند المرضى الذين يتبين لديهم المرض القلبي التاجي (احتشاء عضل القلب السابق، الذبحة الصدرية)، المرض الدماغي الوعائي أو المرض الوعائي المحيطي أو السكري. بينت الدراسة¹ الإسكندنافية

الكوليستيرول عند 4444 مريضاً مصاب بمرض القلب التاجي: Lancet 1389 - 1383: 344.

Wood D et al 1998 Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice Heart 80 (Suppl): S1 - 29 (British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Hyperlipideamia).

¹ دراسة البثيا عند مجسرة السيمفاستاتين الإسكندنافية scandinavian Simvastatin survival في عام 1994، تجربة مُعشاة لخفض

للمعالجة بالنظام الغذائي Dietary treatment أن تخفض مستويات الكوليستيرول عند الأشخاص المتزمين، ومن الواضح بأنها أقل كلفة من المعالجة الدوائية. لقد أظهر العديد من الدراسات للأسف بأنه على مدى أي فترة زمنية هامة (مثلاً سنة واحدة) من النظام الغذائي لم تمتلك تأثيراً هاماً سريرياً على كوليستيرول الدم؛ إن الانتظار حتى يؤثر النظام الغذائي غالباً ما ينتج عنه فقد متابعة المرضى في المستشفى بعد احتشاء عضل القلب الأولي. لقد قارنت البيئة القادمة من دراسة³ WOSCOPS عند 6590 رجلاً تتراوح أعمارهم ما بين 50 - 70 مع كوليستيرول 4 - 6 ميلي مول/ لتر، بين البرافاستاتين 40 ميلي غرام يومياً والغفل Placebo؛ إذ أنقص البرافاستاتين Pravastatin مرض القلب التاجي (الحوادث الميتة وغير الميتة) بنسبة 31%. يقدر المؤلفون بأن معالجة 1000 من هؤلاء الأشخاص كل عام سوف يقي من 20 احتشاء عضلياً قلوبياً. إن القلق حول احتمال أن الوقاية الأولية لها نتيجة ضائرة (لأن إنقاص الكوليستيرول يزيد من اختطار السرطان أو الوفيات العنيفة) قد استبعدت من خلال نتائج عدد من التجارب.

يتأثر قرار تقديم التوقية الأولية للمريض باختطار مطلق على نحو فردي، بالاختطارات المحتملة من المعالجة بالسنتاتينات statins وتكلفتها على مقدم الرعاية الصحية health provider. ولما كانت السنتاتينات statins تمتلك سجلاً مأموناً safety record، فسوف تزايد التكلفة بحسب القرار المتخذ لمعالجة المستويات الأخفض من الاختطار المطلق. تقترح التوصيات الحالية في المملكة المتحدة معالجة 30% على الأقل من المرضى الذين لديهم اختطار حدوث المرض القلبي التاجي على مدى 10 سنوات، والتطلع إلى معالجة 15% على مدى 10 سنوات من الاختطار إذا سمحت الموارد. ينشأ عن العدد الضخم من المرضى الإضافيين المكتنفين بالمعالجة في المستوى الأخفض قضايا حول التمويل والموارد (لكن ليس

حول تكلفة - الفعالية للمعالجة التي تكون واضحة).

حُسِبَ computed الاختطار المطلق لمرض القلب التاجي باستعمال معادلات الاختطار risk equations المبينة على الدراسة الأثرية⁴ cohort لفرامنغهام Framingham cohort؛ إذ يعنسي ذلك بالواقع استشارة مخطط بسيط مُرمز باللون مُسلح. معطيات حول المريض تتضمن العمر، الجنس، حالات التدخين، المعالجة التمهيدية لضغط الدم إجمالي كوليستيرول البلازما و كوليستيرول LDL، وحضور السكري⁴ أو غيابه.

التدبير العلاجي Management قد يجري كما يلي:

1. أولاً يجب معالجة أي اضطراب طبي قد يسبب فرط شحميات الدم، مثل السكري، قصور الغدة الدرقية.
2. إحكام النظام الغذائي. يطبق ما يلي عند جميع المرضى:

- يجب إنقاص مدخول الكالوري caloric intake عند المصابين بفرط الوزن، حتى يعودوا إلى الوزن الذي يلائم طولهم (أي منسب كتلة الجسم body mass index) ولكن الغاية الأولية هي إنقاص وزن الجسم 10% بأسلوب مرن (راجع التحكم بالشهية الفصل 35)، تقترض هذه التلقائية إنقاص المدخول من الكحول وإجمالي الدهون (ولا سيما الحيوانية). قد يستجيب ارتفاع تركيز ثلاثي غليسريد بدرجة جيدة ولاسيما بالامتناع عن الكحول.

- أما الأشخاص الذين يفشلون بتحصيل إنقاص كاف للوزن أو الأشخاص الذين يكون وزهم مثالياً فينبغي لهم إنقاص مدخولهم من الدهن؛ أي الدهون العديدة والأحادية اللاإشباع poly-and monounsaturated fats أو الزيوت التي قد تؤخذ جزئياً كبديل لإنقاص الدهون الحيوانية. يعد إنقاص كوليستيرول القوي عنصراً قليل الأهمية من النظام الغذائي، ولكن يجب اجتناب ملح البيض egg yolks، ويجب إضافة Benecol و Flora

⁴ يمكن استخراج برنامج الاختطار القلبي (بشكل فعلي برنامج جدول من إكسيل Excel) ومخططات تقييم الاختطار من موقع ويب جمعية القلب البريطانية BHS: <http://hyp.ac.uk/bhsinfo>. قد يرحل أيضاً في كتيب الوصفات البريطانية British National Formulary.

³ WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study. Sherpherd J et al 1995 Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine 333: 1301 - 1307

ينخفض الكوليستيرول الإجمالي وكوليستيرول-LDL ويحقق التأثير الأعظمي بعد شهر واحد من البدء بالمعالجة. تسبب جميع الستاتينات Statins إنقاصاً معتمداً على الجرعة في إجمالي كوليستيرول-LDL على الرغم من وجود فروق في النجاعة العلاجية للستاتينات Statins؛ فمثلاً، ينخفض كوليستيرول-LDL في الجرعات البدئية وسطيّاً 17% بالفلوفاستاتين *fluvastatin* (20 ميلي غرام/ يومياً)، وحوالي 28% بالسيفاستاتين *Simvastatin* (10 ميلي غرام/يوم) وحوالي 38% بالأتورفاستاتين *atorvastatin* (10 ميلي غرام يومياً). أما في الجرعات الأعلى، فقد ينقص كوليستيرول-LDL حوالي 50% باستعمال الأتورفاستاتين *Atorvastatin* 80 ميلي غرام/يوم أو السيفاستاتين *Simvastatin* 80 ميلي غرام/يوم. تكون تأثيرات *Pravastatin* مشابهة. لا يوجد تحمل للإعطاء المستمر للستاتينات Statin، وتعد الستاتينات Statins ذات فعالية أقوى قليلاً بسبب النظم اليوماوي *Circadian rhythm* لتخليق مُستَقْبَلَة -LDL، إذا أعطيت مساءً بدلاً من إعطائها في الصباح. إن نجاعة الستاتينات Statins في التوقية الأولية والثانوية من فرط كوليستيرول الدم قد تكون بحسب تأثير الصنف، مع أن الدراسات ذات النتائج المديدة الزمن قد فرقت بين الأدوية. لا توجد بحسب المعلومات الحالية ميزات أو مساوئ واضحة بين مختلف الستاتينات statins، يتأثر كثيراً اختيار العامل الذي يرجى منه تحصيل مستويات³ كوليستيرول إجمالية أو كوليستيرول LDL بالتكلفة النسبية، والجرعة المحتملة التي تحقق الهدف. (راجع دراسة تحصيل القلب الهامش 28، الفصل 23).

تمتص الستاتينات على نحو جيد بعد إعطائها الفموي، وتستقلب في الكبد. وهي جيدة التحمل، يُعدّ التأثير الضائر عابراً وعادة ما كون شذوذاً صغيراً في اختبارات وظائف الكبد عند 1% من المرضى. قلماً يحدث ارتفاع إنزيمات العضلات عديم الأعراض (كرياتين فوسفوكيناز، CPK) والتهاب العضلات⁵ (مع إزعاج عضلي معمم)، ولكنه يكون

⁵ حدث التهاب العضل عند 30 مريضاً (29 شاهداً) وحدث انحلال الرييدات Rhabdomyolysis عند مريضين (2 شاهد) وذلك في دراسة على

- يستجيب فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي على نحو أفضل لتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن معاً (كما سبق) مع إعطاء الفيبرات؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك.
- يجب أن يعالج فرط شحميات الدم المشترك العائلي بتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن معاً (كما سبق) مع استعمال أحد الستاتينات statin؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك و/أو الفيبرات في الحالات المقاومة.
- مرض نزع البقاوة (بقاوة فرط شحميات الدم) يستجيب لتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن (كما سبق)، والفيبرات؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك و/أو أحد الستاتينات Statin عندما تفشل الاستجابة.
- يعالج فرط كوليستيرول الدم العائلي أو الجينيائي polygenic بتعديل النظام الغذائي وبأحد الستاتينات statin؛ قد يضاف الراتين المبادل للصواعد و/أو الفيبرات و/أو حمض النيكوتينيك.
- قد يستجيب نقص بروتينات الدم الألفي العائلي للتمرين، فقدان الوزن، وحمض النيكوتينيك؛ قد يُضاف الفيبرات و/أو الستاتين statin من أجل التأثير الراجع القليل للبروتين الشحمي المرتفع الكثافة HDL ولكنه يُضاف على نحو أولي لخفض ثلاثي الغليسريد والبروتين الشحمي المنخفض الكثافة LDL.

الأدوية المستعملة في المعالجة

Drugs used in treatment

الستاتينات STATINS

تُحصر هذه العوامل الإنزيم مُحدّد السرعة rate-limiting لأجل تخليق الكوليستيرول داخلي المنشأ، أي مُختزلة الهيدروكسي ميثيل غلوتاريل تميم الإنزيم A (HMG CoA) reductase. ينتج عن ذلك زيادة تخليق مُستَقْبَلَة -LDL (تنظم صاعد) في الكبد وازدياد تصفية LDL من الدوران؛

المختلط. (ارتفاع الكوليستيرول مع ثلاثي الغليسريد) ولكن قد تستعمل في فرط كوليستيرول الدم، إما وحدها أو مع الراتينات المبدلة للصواعد أو مع الستاتينات (بحرص). ثمة بيئة على اختلاف النجاعة بين هذه الأدوية بخفضها للكوليستيرول وفي التأثيرات النافعة الإضافية، مثل إنقاصها لتركيز الفيبرينوجين الدموي واليورات؛ لم تعرف بعد الأهمية السريرية لهذه الفروق.

تمتص مشتقات حمض الفيبريك جيداً من السبيل المعدي المعوي، ترتبط على نحو بارز مع بروتينات البلازما وتفرغ على نحو رئيسي من الكلية دون تبدل أو كمستقلبات. يمنع استعمالها عند وجود اختلال وخيم في الوظيفة الكبدية أو الكلوية (ولكن استعمل الجيمفبوزيل Gemfibrozil عند المصابين باليوريمية والمتلازمة الكلوية دون أن يُفاهم تدهور الوظيفة الكلوية). قلماً تحرض مشتقات حمض الفيبريك متلازمة شبيهة بالتهاب العضلات؛ ويكون الاختطار أكبر عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية العسيرة، وعند الذين يتناولون الستاتينات statins. تُعزز الفيبرات من تأثير مضادات التخثر الفموية عند إعطاء المشترك معها.

الراتينات المبدلة للأيونات (المواد الحازجة للحمض الصفراوي)

Anion-exchange resins (bile acid sequestrants)

الكوليستيرامين Cholestyramine: هو راتين⁸ مبادل للأيونات فموي، يرتبط مع الأحماض الصفراوية في الأمعاء. تتشكل الأحماض الصفراوية من الكوليستيرول في الكبد، تمر إلى الأمعاء عبر الصفراء ويعاد امتصاص قسم كبير منها في اللفائفي Ileum النهائي. إن تجميعة pool الحمض الصفراوي الإجمالية 3 - 5 غرامات فقط، لكن يحدث عود الدوران المعوي الكبدي enterohepatic recycling حوالي 5 - 10 مرات في اليوم، يؤتسى إلى الأمعاء كل 24 ساعة حوالي 30

⁸ تتألف الراتينات من تكّلس جزينات كبيرة محملة بشحنات إيجابية ثابتة ولذا ترتبط مع أيونات ions مشحونة سلبياً (أيونات Anions).

أكثر تواتراً عندما تشترك الستاتينات statins مع أدوية أخرى مضادة لفرط شحميات الدم مثل الفيبرات وحض النيكوتينيك، يجب أن يستشير المرضى حول التهاب العضلات عند الإعطاء المشترك لهذه الأدوية. يرجح التهاب العضلات أكثر عندما تعطى أيضاً هذه الأدوية مع مثبط البروتياز المضاد لفيروس العوز المناعي البشري HIV، ومع الأدوية النسي تتداخل مع استقلاب الستاتينات، مثل السيكلوسبورين Cyclosporin.

مشتقات حمض الفيبريك (الفيبرات)

FIBRIC ACID DERIVATIVES (FIBRATES)

يتضمن هذا الصنف bezafibrate و ciprofibrate و fen-fen- Clofibrate، وهو متروك الآن. تشبه الأدوية جزئياً الحموض الدهنية القصيرة السلسلة وتزيد من تأكسد هذه الحموض في الكبد والعضلات. في الكبد، ينخفض إفراز البروتين الشحمي الغني بثلاثي الغليسريد، في العضلات، يزداد نشاط ليباز البروتين الشحمي ويزداد قبط الحمض الدهني fatty acid من البلازما. تعمل الفيبرات من خلال عامل الانتساخ النووي (PPARα) الذي ينظم على نحو صاعد تعبير up-regulates expression كوليستيرول-LDL وحينات صميم البروتين الشحمي A - 1، وينظم على نحو أدنى التعبير down-regulates expression عن الجين صميم البروتين C - 11. تكون النتيجة انخفاط ثلاثي غليسريد في البلازما 20 - 30% والكوليستيرول 10 - 15%؛ مع ارتفاع كوليستيرول HDL المُحصّن. يسهم الأثر الأخير مع الجيمفبوزيل gemfibrozil بإنقاص احتشاء عضل القلب غير المميت كما في دراسة القلب "Helsinki" وتجارب⁷ VA-HIT الحديثة. تعدّ الفيبرات الأدوية المختارة من أجل فرط شحميات الدم

30641 مريضاً في 5 تجارب كبيرة على الستاتينات (كان كرياتينين كيناز المصل أكبر بعشر مرات من الطبيعي): Farmar J A 2001 Lancet 358: 1383 - 1385.

⁶ Frick M H et al 1987 New England Journal of Medicine 317: 1237 - 1245.

⁷ Rubins H B et al 1999 New England Journal of Medicine 341: 410 - 418.

بيغ flushing الجلد (يمكن الوقاية منه بجرعة منخفضة من الأسبرين) وانزعاج معدي معوي؛ وقد يتناقص عدم الارتياح بالزيادة التدريجية للجرعة الفموية لمدة 6 أسابيع وقد يتطور التحمل مع الزمن. وثمة اضطراب رئيسي نادر في الوظيفة الكبدية.

اسيبيموكس Acipimox ذو تحمل أفضل من حمض النيكوتينيك، يمتلك مدة فعل أطول ولكنه أقل فعالية. وبأسلوب غير شبيه بحمض النيكوتينيك، فهو لا ينقص من المستويات الدورية للبروتين الشحمي Lp(a)، قد يسهم الإنقاص المعتدل (الذي يمكن تحصيله بحمض النيكوتينيك) بالتحسين الإجمالي ضد مضاعفات العصيدة atheroma.

أدوية أخرى OTHER DRUGS

أسيتات التوكوفيرول - ألفا (الفيتامين E) Alpha-
tochopheral acetate لا يمتلك تأثيراً على المستويات الشحمية ولكن لديه القدرة كمضاد تأكسد antioxidant. تشير البيئة على أن أكسدة LDL تعدّ خطوة أساسية في تطور العصيدة لذا يتركز الاهتمام على الدور الداخلي المنشأ أو الدور العلاجي للفيتامين E في الوقاية من العصيدة. لقد وُجد بأن تركيز الفيتامين E كان ناقصاً في كل من الدم والدهن (الفيتامين E هو فيتامين ذوّاب بالدهن) عند سكان البلدان ذوي الانتشار العالي لمرض القلب الإقفاري، وعند المرضى (ضمن هذه البلدان) الذين يطورون مرضاً قلبياً إقفارياً. أما الجرعة العالية فقد أنقصت إلى النصف من اختطار احتشاء عضل القلب عند 2000 مصاب بالدخبة مع تصوير وعائي⁹ تاجي إيجابي. لكن فشلت أغلب الدراسات في تأكيد هذه الموجودات ولا يوجد استطباب في الوقت الحاضر لوصف ألفا-توكوفيرول في المعالجة أو الوقاية من التصلب العصيدي.

20 غرام من الحمض الصفراوي وسطياً. تفقد الأحماض الصفراوية المرتبطة مع الكوليستيرامين في البراز وينبه نفاذ تجميعية الحمض الصفراوي تحويل الكوليستيرول إلى حمض صفراوي: تكون النتيجة انخفاض الكوليستيرول داخل الخلوي من الخلايا الكبدية، وازدياد (التنظيم الأعلى) كل من مُستقبَلات LDL وتخليق الكوليستيرول. يمتلك المشكل former تأثيراً سائداً على كوليستيرول LDL، الذي يخفضه بحوالي 20 - 25%. يوجد عند العديد من المرضى بعض المعاوضة الزائدة في إنتاج ثلاثي الغليسريد الكبدية، لذا قد تستعمل الراتينات المبادلة للأيونات كخط أولي من أجل فرط كوليستيرول الدم لكن لا تستعمل بوجود فرط هام في ثلاثي غليسريدات الدم، إذ قد تتفاقم الحالة عند هؤلاء المرضى. يؤخذ المسحوق ممزوجاً مع الماء أو عصير البرتقال، ويُرجّ في وعاء مغلق.

يعاني حوالي نصف المرضى الذين يتناولون الكوليستيرامين من الإمساك ويشتكى بعضهم من القهم أي قلة الشهية، امتلاء البطن والإسهال أحياناً، تتعلق هذه التأثيرات بالجرعة التسي قد تُحدد أو تمنع استعمالها. يجب أن تتناول الأدوية مثل الوارفارين، الديجوكسين، التيازيدات المدرة للبول، الفينوباربيتون والمهرمونات الدرقية قبل ساعة أو بعد أربع ساعات من أخذ الكوليستيرامين، بسبب ربط الكوليستيرامين للأيونات واجتناب خلل امتصاص هذه الأدوية.

الكوليستيپول Colestipol يتشابه مع الكوليستيرامين.

حمض النيكوتينيك ومشتقاته

Nicotinic acid and derivatives

يفعل حمض النيكوتينيك كعامل مضاد لخل الشحميات antilipolytic في النسيج الشحمي، إذ ينقص إمداد الأحماض الشحمية الحرة، ولذا ينقص من توافر الركيزة من أجل تخليق ثلاثي الغليسريد الكبدية وينقص من إفراز VLDL. يخفض الحمض النيكوتيني تراكيز ثلاثي الغليسريد والكوليستيرول، ويرفع تراكيز كوليستيرول - HDL. يحدث على نحو شائع

⁹ Stephens N G et al 1996 Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge heart antioxidant study. Lancet 347: 781 - 786

الفموي، مع أن الكوليستيرول LDL قد يرتفع. ثمة تصاحب في حمل الطاقة اليومي بحوالي 90 كالوري.

أورليستات Orlistat، هو عامل منقص للوزن، يخفض سكر الدم عند السكرين لدرجة تتوافق مع فقد الوزن، ويحسن من فرط شحميات الدم إلى مدى أكبر من المتوقع (راجع الخلاصة في الفصل 35). وبما أنه مثبط لليياز Lipase inhibitor فهناك اختطار من إسهال دهني وسوء امتصاص الفتيامينات الذوابة بالدهن A ، D و E.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

- Caro J et al 1997 The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. British Medical Journal 315: 1577-1582.
- Hooper L et al 2001 Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. British Medical Journal 322: 757-763
- Jönsson B 2001 Economics of drug treatment: for which patients is it cost-effective to lower cholesterol? Lancet 358: 1251
- Knopp R H 1999 Drug treatment of lipid disorders. New England Journal of Medicine 341: 498-511
- Mansell P, Reckless J P D 1991 Garlic. British Medical Journal 303: 379
- Oliver M F 2000 Cholesterol and strokes. British Medical Journal 320: 459-460
- Primates P, Poulter N 2000 Lipid concentrations and the use of lipid lowering drugs: evidence from a national cross sectional study. British Medical Journal 321: 1322-1325
- Sacks F M, Pfeffer M A, Moye L A et al 1996 The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. New England Journal of Medicine 335: 1001-1009
- White H D et al 2000 Pravastatin therapy and the risk of stroke. New England Journal of Medicine 343: 317-326

المخلص

- يعد فرط كوليستيرول الدم الأكثر شيوعاً والأهم من بين فرط شحميات الدم، الذي يعد أحد عوامل الاختطار الرئيسية لمرض القلب التاجي.
- تعمل معظم المعالجات على إنقاص التركيز داخل الخلوي للكوليستيرول في الخلايا الكبدية، مما يؤدي لازدياد معاوض في مُستقبَلَات البروتين الشحمي الخفيض الكثافة (LDL) على سطوح الخلايا الكبدية، ويزداد قبط الجسيمات الغنية بكوليستيرول -LDL من مجرى الدم.
- إن الستاتينات هي الأدوية الأكثر فعالية، إذ تثبط مرحلة تحديد سرعة rate-limiting تخليق الكوليستيرول.
- قد يتطلب عوامل إضافية من أجل فرط شحميات الدم الوخيم أو المختلط.
- تظهر نتائج التجارب على هذه الأدوية، ما يلي: تشارك إنقاص كوليستيرول الدم 20-30% مع إنقاص اختطار مرض القلب التاجي بحوالي 35 - 45%.
- إن دواعي استعمالها الرئيسي هي عند المصابين بارتفاع خفيف في الكوليستيرول (< 5 ميلي مول/ لتر) بعد احتشاء عضل القلب أو بعد أي حادث وعائي كبير، عند المصابين بفرط كوليستيرول الدم الوراثي والمرضى المعرضين من مرض قلبي تاجي مطلق هام، ولاسيما بوجود تاريخ عائلي لمرض قلبي تاجي مُبَكَّر premature CHD.

ثلاثي غليسريدات البحرية - أوميغا 3-Omega-3 marine triglycerides (Maxepa) تحتوي على طلائع ثلاثي غليسريد لأحد حمضين شحميين اثنين من الأحماض عديدة الإشباع (حمض eicosapentaenoic، وحمض docosahexaenoic) المشتقة من زيت السمك. ليس لها دور في معالجة فرط كوليستيرول الدم. قد يستجيب بعض المصابين بفرط ثلاثي غليسريدات الدم المعتدل والوخيم بالاستعمال

الكلية والسبيل البولي التناسلي Kidney and genitourinary tract

الملخص

تؤلف الكليتان 0.5% من وزن الجسم فقط، مع ذلك فهما يستقبلان 25% من نتاج القلب. تمتلك الأدوية التي تؤثر على الوظيفة الكلوية دوراً هاماً في الفشل القلبي وفرط ضغط الدم. يجب مراعاة المرض الكلوي عند وصف الأدوية التي تطرح عن طريق الكليتين.

- الأدوية المُدرّة للبول: مقرّات فعلها وطَرزّه، تصنيفها، التأثيرات الضائرة واستعمالها في الحالات القلبية، والكبدية الكلوية والحالات الأخرى
- مثبطات الأنهيدراز الكربونية
- الراتينجات المبادلة للكاتيونات واستعمالها
- تبدل باهاء البول
- الأدوية والكلية
- التأثيرات الضائرة
- الأدوية المحرّضة لمرض الكلية: بالتأثيرات المباشرة وغير المباشرة الكيميائية الحيوية وبالتأثيرات المناعية
- وصف العلاج في المرض الكلوي: تصحيح الجرعة بحسب ميزات الدواء وبحسب درجة العلة الكلوية
- التحصّي الكلوي وتنبيره العلاجي
- المضامير الفارماكولوجية للتبول
- فرط التنسج البروستاتسي الحميد.
- خلل النعوظ الوظيفي

إفراغ البول والدواب. يتضمن هذا التعريف الواسع مواداً غير شائعة ويعتقد بأنها مُدرّات بولية مثل الماء water. يجب على المُدرّ البولي لكي يكون مفيداً من الناحية العلاجية أن يزيد مُخرَج الصوديوم بالإضافة للماء، حيث تكون المُدرّات البولية مطلوبة لنسزع سوائل الوذمة، المؤلفة من الماء والدواب solutes، التي يكون فيها الصوديوم هاماً جداً. تعدّ مدرّات البول من بين الأدوية الشائعة المستعملة، ربما بسبب الميزات التطورية لاحتباس الصوديوم التي جعلت جبهة المسنين بدون آليات مُفَقَّدة للملح للحصول على الفعالية.

ينتج الجسم في كل يوم 180 لترّاً من الرشاحة الكبيبية التي تعدل من خلال مرورها في النبيبات الكلوية ليظهر 1.5 لتر من البول. لذا فإنّ إنقاص 1% من عودة امتصاص السائل النببي سوف يضاعف نتاج البول. تمتلك الأدوية التي تؤثر على النبيب الكلوي نطاقاً جديراً بالحسبان لتبدل من توازن السوائل والكهارل. تعدّ الأنيونات Anions العضوية أكثر المُدرّات المفيدة سريراً إذ تنتقل مباشرة من الدم إلى السائل النببي. يصف المختصر التالي وظيفة النبيب الكلوي tubular مع مرجعية خاصة لنقل الصوديوم والذي سوف يساعد في شرح مكان فعل الأدوية المُدرّة للبول وأسلوب ذلك؛ يجب أن تقرأ مع المرجعية (للشكل 1.26).

مقرّات الفعل وطَرزّه

SITES AND MODES OF ACTION

النبيب الملفف الدائسي Proximal convoluted tubule

يتم النقل الفعال لحوالي 65% من الصوديوم المرتشح من

الأدوية المُدرّة للبول Diuretic drugs

(راجع الفصل 23)

تعريف Definition. المُدرّ البولي هو أي مادة تزيد من

لمعة النيبب الدانسي بواسطة مضخة الصوديوم (Na^+/K^+ ATPase). يمتص الكلوريد بأسلوب منفعل، مرافقاً للصوديوم؛ تُمتص البيكربونات أيضاً من خلال فعل الأهدراز الكربونية. يزيد زيجان هذه الدوائب عود امتصاص الماء المتسق الضغط التناضحي. iso - osmotic reabsorption، مما ينتج عنه عودة أكثر من 70% من الرشاحة Filtrate الكبيبية إلى الدم من هذا القسم من الكُليون nephron (الوحدة الكلوية). وُصفت ظاهرة النيبب الكلوي الدانسي "كَمَسْرَب" "leaky" بسبب النفوذية الحرة للماء وعدد من الدوائب. تعدُّ مُدِرَات البول التناضحية osmotic diuretics مثل المانيتول mannitol ذوائب لا يُعاد امتصاصها في النيبب الدانسي (المَقَر 1 الشكل 1.26) ولذا يمتسب الماء في السائل النيببي. يتضمن أثرها زيادة فقدان الماء بدلاً من الصوديوم، وهذا يعكس استعمالها الخاص لإنقاص الضغط داخل القحف والضغط في باطن العين ولم يتبين مشاركتها مع التحميل المفرط للصوديوم.

عروة هنلي Loop of Henle

عندما يصل السائل النيببي إلى عروة هنلي يعاد امتصاص 25% من الصوديوم المرتشح. ثمة مجموعتان من الكُليونات nephrones هما: كليونات ذات عرى قصيرة short loop محدودة في القشر cortex، وكليونات مجاورة لبية تمتلك عرى طويلة long loop تنفذ إلى الأجزاء الداخلية من اللب medulla وتُعنى على نحو رئيسي بحفظ الماء؛ ترجع المناقشة التابعة إلى الأخير. تُفهم التبدلات الفيزيولوجية على نحو أفضل بالنظر أولاً إلى أن الطرف الصاعد ascending limb. في القطعة الثخينة (المَقَر 2 الشكل 1.26)، ينقل الصوديوم والكلوريد من السائل النيببي إلى السائل الخلالي interstitial fluid بواسطة ثلاثة من أجهزة النقل المشتركة Co- trans- porter system (مثل $\text{Na}^+/\text{K}^+ 2\text{Cl}^-$) التي تُساق بواسطة مضخة الصوديوم. إذ تكون الظهارة النيببية محكمة هنا أي غير نفوذة للماء، فيصبح السائل النيببي مخففاً dilute ويصبح السائل الخلالي مفرط التوتر hypertonic، ويصبح

¹ تمتلك القنادس beavers النسي تسغل الموائل habitat المائية عرى قصيرة، بينما يمتلك الجرذ الصحراوي عرى طويلة.

السائل في الطرف النازل descending limb الذي يكون نفوذاً للماء ذو تركيز أكبر عندما يقترب من ذروة العروة، لأن السائل الخلالي المفرط التوتر يسحب الماء خارج هذا الطرف من النيبب. تمنح البنية الدبوسية hairpin structure للمرورة في هذا الطرف خاصّة التيار المعاكس المتضاعف multiplier countercurrent كما هو في النقل الفاعل لأيونات، إذ إن التبدل الصغير في الأوسمولالية الجانية عبر الظهارة النيببية يتحول إلى مدرج تناضحي عمودي حاد. يكون الضغط التناضحي العالي في اللب الخلالي مُستقراً بواسطة الأوعية المستقيمة vasa recta الصاعدة والنازلة، توضع الأوعية الدموية الطويلة الشعرية الثخينة بالقرب من عروة هنلي وتُفعل كمبادلات للتيار المعاكس، من أجل تلقي الدم الداخل الصوديوم من الدم الخارج². يعمل الفوروسميد furosemide (furosemide) والبوميثانيد bumetanide، والبيرتانيد per-tanide والتوراسيميد وحمض الإيثاكرينيك على نحو رئيسي على المَقَر الثاني (site2) بتثبيط جملة نقل الشوارد الثلاثة، لذا تمنع عود امتصاص أيون الصوديوم وتخفض المدرج التناضحي osmotic gradient بين القشر واللب؛ ينتج عن ذلك تشكل حجوم كبيرة من البول المخفف dilute urine. تدعى هذه الأدوية مُدِرَات البول العروية loop diuretics.

عندما يعاد دخول الطرف الصاعد من هنلي في القشر الكلوي، يستمر نزاع الصوديوم من السائل النيببي بواسطة مضخة الصوديوم، تترافق الكهرباء الراكدة electrostatically بالكلوريد. تدخل هاتين الأيوناتين في النسيج الخلالي (المَقَر 3) حيث تُنزع بسرعة بسبب الجريان الدموي القشري العالي وبسبب عدم وجود أوعية مستقيمة؛ يصبح البول نتيجة ذلك أكثر تخفيفاً dilute. تعمل التنازلات على نحو رئيسي في قطعة

² تُعد آلية التيار المعاكس التبادلي سهلة الفهم (في هذه الحالة من أجل الحرارة) حيث أن الطيور العابرة للمناخ البارد cold climates تحمل أودة ذات دم بارد من قدمها مروراً بجانب الشرايين التي تحمل دماً دافئاً من جسمها حيث يجري تبادل الحرارة. يتلقى القدمان بالنتيجة دماً ذا حرارة أخفض من حرارة الجسم (وهذا ليس هاماً) وغالباً ما يكون الدم من القدمين بارداً جداً، يُدفأ قبل دخوله للجسم بحيث يُحافظ بسهولة على الحرارة الداخلية. يُعد المبدأ نفسه من أجل مُحافَظة لب الكلية على فرط التوتر.

التخفيف القشرية من الطرف الصاعد، فتحول دون عود امتصاص الصوديوم. فهي تثبط النقل المشترك لكلوريد الصوديوم NaCl (تدعى NCCT).

النبيب الملفف القاصي والقناة الجامعة

Distal convoluted tubule and collecting duct

يجري تبادل أيونات الصوديوم في النبيب القاصي (المقر 4)، مع أيونات البوتاسيوم والهيدروجين. تنقل أيونات الصوديوم عبر قناة الصوديوم الظهارية (تدعى ENaC)، التي تنتبه بالألدوستيرون. تثبط مُستقبلة الألدوستيرون بالسبيرونولاكتون *spironolactone* المناهض التنافسي للمستقبلة، بينما تثبط قناة الصوديوم بالأميلوريد *Amiloride* والتريامترين *Triamterene*. تعد هذه المُدَرَّات البولية الثلاثة مُوفِّرة للبوتاسيوم *potassium sparing* لأن البوتاسيوم ينقل في الحالة الطبيعية إلى اللعة النبية حسب المدرج الكهروكيميائي يحدث بعد امتصاص الصوديوم. تسبب جميع المُدَرَّات البولية الأخرى، المؤثرة على المقر الرابع، فقدان البوتاسيوم بسبب ازدياد تحميل الصوديوم في قناة الصوديوم الظهارية ENaC، ولذلك يزداد تبادل صوديوم/بوتاسيوم. تعد المُدَرَّات البولية المُوفِّرة للبوتاسيوم مُدَرَّات بولية ضعيفة لأن المقر الرابع site 4 مسؤول في الحالة الطبيعية "فقط" عن حوالي 5% من عود امتصاص الصوديوم، وتسبب عادة فقداناً للصوديوم أقل من الثيازيدات ومُدَرَّات البول العروية. يطور المصابون بشذوذات جينية *genetic abnormalities* ضياعاً ملحياً وخيماً أو فرط ضغط الدم، واعتماداً على الطفرة التي تسبب فقدان نشاط القناة أو اكتسابها على التوالي. رغم أن قناة الصوديوم الظهارية ENaC لا تمتلك القدرة الواضحة من أجل إعاضة فقدان الصوديوم الكبير الناتج مثلاً عن استعمال مدر البول العروية، فإنها تُعد المقر الرئيسي للتحكم الفيزيولوجي (عن طريق الألدوستيرون) بفقدان الصوديوم. إن السبب في كون الأميلوريد والتريامترين مُدَرَّات بولية ضعيفة ناتج جزئياً عن تنافسهما مع الصوديوم للارتباط مع قناة الصوديوم الظهارية، ولذا يكونان فعالين فقط عندما يكون مدخول الصوديوم منخفضاً.

تعود القناة الجامعة للأسفل نحو اللب لتصل إلى الحليمة، لذا تمر من خلال مدرج الضغط التناضحي الزائد الذي يعمل لسحب الماء إلى خارج السائل الأنوبي. يكون التركيز النهائي للبول تحت تأثير الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH) الذي يتجلى فعله بجعل القناة الجامعة نفوذة للماء، ويبقى الماء في القناة الجامعة في حال غيابه؛ يسبب الإيثانول *Ethanol* إدراراً بولياً من خلال تثبيط إطلاق (ADH) من الغدة النخامية الخلفية.

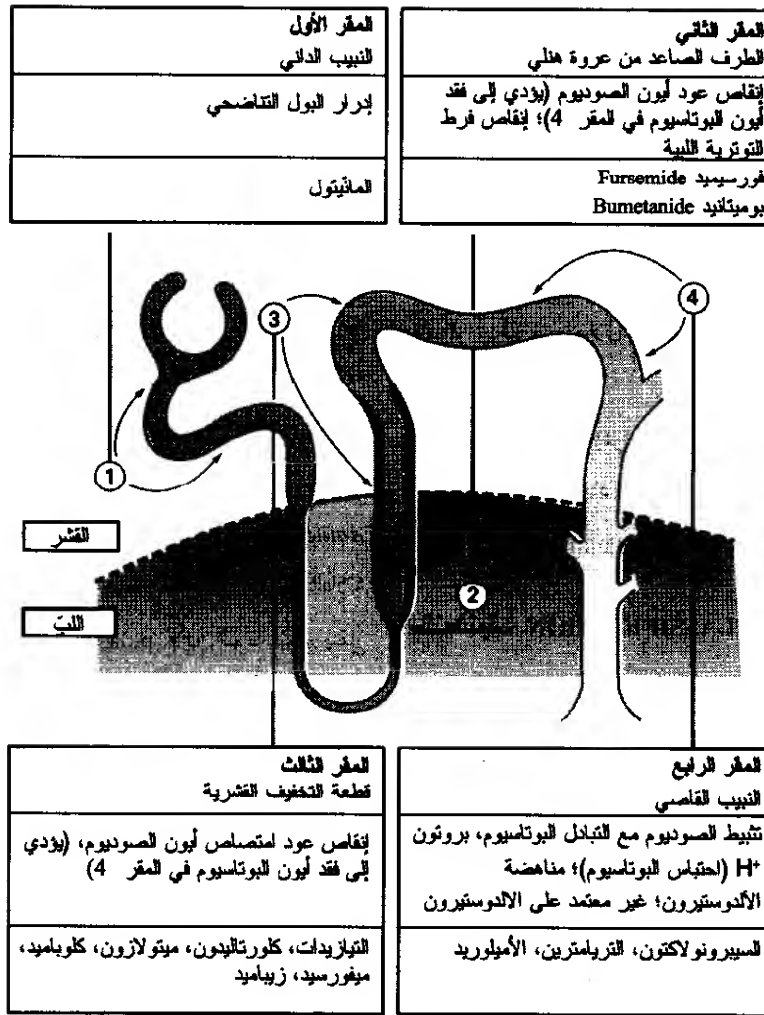
يمكن تحصيل إدرار البول أيضاً بآليات خارجية، بزيادة نتاج القلب وازدياد جريان الدم الكلوي، كما هو الحال في الدوبوتامين (Dobutamine) والدوبامين (Dopamine).

التصنيف CLASSIFICATION

يمكن إنجاز النجاعة العظمى لنزاع الماء والملح لأي دواء حسب مقر فعله، ومن الملائم سريرياً ترتيب المُدَرَّات البولية بحسب قدرتها المُدَرَّة للصوديوم *natrictic*، كما سيعرض لاحقاً. ترجع النسب المثوية المقتبسة في هذا الترتيب للإفراغ الجزأ الأعلى للصوديوم المرتشح إلى حالات مضبوطة بعناية، ويجب أن لا تؤخذ لتمثيل وسطي الصوديوم الجزأ *fractional sodium* المفقود خلال الاستعمال السريري.

النجاعة العالية High efficacy

يمكن أن يُفَرِّغ الفوروسيميد *furosemide* ومُدَرَّات البول العروية الأخرى حوالي 25% من الصوديوم المرتشح. يؤدي فعلها إلى اختلال قدرة آلية تركيز البول في عروة هنلي مما يمنحها نجاعة أعلى مقارنة مع الأدوية التي تفعل نسبياً على القشر الناقص التوتر (راجع ما سيأتي). تتوافق الزيادة المتروية في الجرعة مع ازدياد إدرار البول فهي تملك سقفاً عالياً *high ceiling* من التأثير، وبالفعل فهي ناجعة إذ إن المعالجة المفرطة *overtreatment* تسبب تخفيف المريض بسهولة. تبقى مُدَرَّات البول العروية فعالة في معدلات الترشيح الكبيبي الأدنى من 10 ميلي لتر/دقيقة (الطبيعي 120 ميلي لتر/دقيقة).



الشكل 1.26: مقرات أفعال الأدوية المدرة للبول.

للپوتاسيوم، إفراغ حوالي 5% من الصوديوم المرتشح. تشرك بأسلوب مفيد مع المدرات البولية الأكثر نجاعة للوقاية من فقدان البوتاسيوم الذي قد تسببه المدرات البولية الأخرى. تقع المدرات البولية التناضحية، مثل المانيتول mannitol أيضا ضمن هذه الفئة.

المدرات البولية الفردية

Individual diuretics

مدرات البول (العروة) العالية النجاعة

HIGH EFFICACY (LOOP) DIURETICS

الفوروسيميد (furosemide)

يفعل الفوروسيميد (لازيكس lasix) على القسم الشخين

النجاعة المعتدلة Moderate efficacy

تسبب عائلة التيازيد التي تتضمن البندروفلوازيد bendroflumazide (بندروفلوميثيازيد)، والكلورتاليدون، الكلوباميد، الإنداباميد، المفروسيميد، الميتولازون والزياميد إفراغ 5 - 10% من صوديوم التحميل المرتشح filtered sodium load. إن زيادة الجرعة قليلاً لا ينتج عنها إدرار بولي إضافي، لأنها تملك "سقفًا منخفضاً low ceiling" من التأثير. تميل مثل هذه الأدوية لعدم الفعالية عندما ينخفض معدل الترشيح الكبيبي لأقل من 20 ميللي لتر/دقيقة (عدا الميتولازون).

النجاعة المنخفضة Low efficacy

يسبب السيبرونولاكتون والأميلوريد والتريامترين الموفرة

من الطرف الصاعد لعروة هنلي (المقر 2) تنتج التأثيرات الموصوفة سابقاً. لأن كمية أكبر من الصوديوم تولد إلى المقر الرابع، لذا يتبادل مع البوتاسيوم مؤدياً إلى فقدان البوتاسيوم في البول ونقص بوتاسيوم الدم. يزداد فقدان المغنيزيوم والكالسيوم باستعمال الفوروسيميد إلى حوالي المدى نفسه لفقدان الصوديوم؛ يستعمل تأثيره على الكالسيوم في التدبير العلاجي الإسعافي لفرط كالسيوم الدم (راجع الفصل 38).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الفوروسيميد جيداً من السبيل المعدي المعوي ويرتبط كثيراً مع بروتينات البلازما. وعمره النصفى ساعتان ويرتفع إلى 10 ساعات في الفشل الكلوي.

الاستعمالات Uses: يعدُّ الفوروسيميد ناجحاً جداً في تفريج الوذمة Oedema. إنَّ الزيادة المترتبة في جرعة الفوروسيميد تزيد من إنتاج البول. يؤثر بعد ساعة من أخذه فموياً ويدوم إدرار البول حتى ست ساعات. قد تؤدي المعالجة المفرطة به إلى حجوم بولية هائلة ونقص حجم الدم ووهط دورانسي. يفعل إعطاءه الوريدي خلال 30 دقيقة ويستطيع أن يفرِّج وذمة الرئة الحادة، جزئياً من خلال فعله الموسع للأوعية الذي يتقدم إدرار البول. الملمح (feature) الهام للفوروسيميد هو نجاعته عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي (GFR) 10 ميلي لتر/دقيقة أو أقل.

يعطى فموياً بجرعة 20 - 120 ميلي غرام يومياً، أو يعطى عضلياً أو وريدياً 20 - 40 ميلي غرام على نحو أولي. أما للاستعمال في فشل الكلية، فتمه أقراس ذات جرعة عالية خاصة بمقدار 500 ميلي غرام، ويجب تسريب محلول 250 ميلي غرام في 25 ملي لتر وريدياً بسرعة لا تتجاوز 4 ميلي غرام بالدقيقة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تُعد غير شائعة، وفيما عدا التأثير العلاجي المفرط (اضطراب الكهارل ونقص ضغط الدم الناتج عن انخفاض حجم البلازما) وتلك التي ذكرت في الوصف العام للمُدرات البولية. تتضمن التأثيرات الضائرة غثيان، التهاب البنكرياس، وقلماً يحدث الصمم deafness الذي عادة ما يكون عابراً ومرتبطةً مع الحقن

الوريدي السريع عند المصابين بالفشل الكلوي. تنقص مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs ولاسيما الإندوميتاسين indomethacin، إدرار البول المحرض بالفوروسيميد الذي يرجح أن ينجم عن تثبيط تشكل البروستاغلاندينات الموسعة لأوعية الكلية.

يتشابه البوميتانيد (bumetanide) والبيرتانيد وحمض الإيثاكرينيك (ethacrynic acid) مع الفوروسيميد، ويُعد التوراسيميد (torasemide) مشابهاً له أيضاً، ولكن من الواضح أن فعاليته كعامل خافض لضغط الدم بالجرعات المنخفضة (2.5 - 5 ميلي غرام يومياً) (غير مُدرة للصوديوم non-natriuretic) أقل من تلك المستخدمة في الوذمة (5 - 40) ميلي غرام. أمّا استخدام حمض الإيثاكرينيك فهو أقل إذ قد يعرض لإحداث تأثيرات ضائرة، لا سيما الغثيان والصمم deafness.

مُدرات البول المعتدلة النجاعة

MODERATE EFFICACY DIURETICS

(راجع أيضاً فرط ضغط الدم، الفصل 23)

الثيازيدات Thiazides

تُحمد الثيازيدات عود امتصاص الصوديوم في المقر 3 الذي يكون دانياً proximal إلى ناحية تبادل الصوديوم - البوتاسيوم. تزيد هذه الأدوية من إفراغ البوتاسيوم إلى مدى هام. تخفض الثيازيدات ضغط الدم، على نحو بدئي نتيجة إنقاص الحجم داخل الوعاء intravascular volume وعلى نحو مزمن بإنقاص المقاومة الوعائية المحيطية. يترافق الأخير مع تناقص استحابة العضلات الملساء الوعائية للنورأدرينالين (نورأبينفرين)؛ قد تمتلك أيضاً فعلاً مباشراً على أغشية العضلات الملساء الوعائية بفعلها على قناة أيونية لم تستعرف بعد unidentified.

الاستعمالات Uses. تستعمل الثيازيدات في الفشل القلبي الخفيف، وفي فرط ضغط الدم الخفيف أو في الدرجة الوخيمة من فرط ضغط الدم، بالمشاركة مع الأدوية الأخرى.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تعدُّ الثيازيدات عموماً ذات امتصاص جيد عند إعطائها فموياً ويبدأ فعلها

• تعطى 1.25 - 2.5 ميلي غرام يومياً كخافض لضغط الدم؛ في غياب الإدرار البولي يعدّ نفاذ البوتاسيوم غير شائع سريرياً، لكن يجب فحص تركيز البوتاسيوم البلازمي عند المجموعات ذوي التعرض المحتمل مثل المسنين (راجع الفصل 24).

الهيدروكلورثيازيد يعدّ بديلاً مقبولاً. تتضمن الأدوية الأخرى في هذه المجموعة: البيثيازيد Benthiazide، الكلوروثيازيد Chlorothiazide، السيكلوبيثيازيد Cyclophen-thiazide، الهيدروفلوميثيازيد Hydroflumethiazide، البوليثيازيد Polythiazide.

المدرات البولية المتعلقة بالثيازيدات Diuretics related to the thiazides. يتشارك العديد من المركبات، على الرغم من أنها ليست ثيازيدات، في التشابه البنيوي مع الثيازيدات وربما تفعل في المقر نفسه من الكلْيُون nefron؛ لذا فهي ذات نجاعة علاجية معتدلة. إجمالاً، تمتلك هذه المواد مدة فعل أطول، تستعمل في الوذمة وفرط ضغط الدم وتكون شائعة تأثيراتها الضائرة شبيهة للثيازيدات. وسيأتي ذكرها فيما بعد:

الكلورتاليدون chlortalidone يفعل حتى 48 - 72 ساعة كجرعة واحدة فموية.

الإندياميد indapamide ذو علاقة بنيوية مع الكلورتاليدون ولكنه يخفض ضغط الدم بجرعات دُوْن (تحت) مُدْرَة للبول subdiuretic doses، ربما بتبديل تدفق flux الكالسيوم في العضلات الملساء الوعائية. تمتلك تأثيراً ظاهرياً قليلاً على إفراغ البوتاسيوم، الغلوكوز وحمض اليوريك (راجع ما سيأتي).

المتولازون Metolazone يكون فعالاً عندما تكون وظيفة الكلية قليلة. يُعزّز إدرار البول المنتج بالفوروسيميد ويمكن أن تكون هذه التوليفة فعالة في الوذمة المقاومة، حيث تقدم للمريض الفاقد للسوائل والكهارل المراقبة الحريضة.

الزياميد xipamide له علاقة بنيوية بالكلورتاليدون والفوروسيميد؛ يجرّض إدرار البول لحوالي 12 ساعة فيكون بذلك أسرع من الثيازيدات مما قد يزعج المسنين.

خلال ساعة. توجد العديد من المشتقات التي تختلف فيما بينها ولا سيما بمدة الفعل. تطرح المشتقات الذوابة نسبياً في الماء بسرعة كبيرة وتتضمّن السيكلوبيثيازيد cyclophen-thiazide، الكلوروثيازيد chlorothiazide، الهيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide، ويحدث تأثيرها الذروي خلال 4 - 6 ساعات وتطرح خلال 10 - 12 ساعة. تطرح دون تبدل في البول ويسهم الإفراز الفاعل من النيبب الكلوي الدانسي في تصفيتها الكلوية العالية، وعمرها النصفى أقل من 4 ساعات. تتوزع الأفراد الذوابة نسبياً بالشحميات، مثل بوليثيازيد polythiazide، هيدروفلوميثيازيد hydroflumethiazide بسرعة أكبر في أنسجة الجسم وتُفعل حتى 24 ساعة، يمكن أن يكون هذا مكروهاً objectionable إذا استعمل الدواء من أجل إدرار البول، على الرغم من أنه مفيد في فرط ضغط الدم. لا تعدّ الثيازيدات (باستثناء الميتولازون) فعالة عندما تكون الوظيفة الكلوية مختلة باعتدال moderately impaired، لأنها لا ترشح بتركيز كاف لتثبيط النقل المشترك لكلوريد الصوديوم (NCCT).

التأثيرات الضائرة Adverse effects تناقش التأثيرات الضائرة فيما بعد. تحدث أطفاح (أحياناً تحسس ضوئي)، قلة الصفائح ونُدرة المحبيبات. تسبب المعالجة بالأدوية ذات النمط الثيازيدي thiazide-type drugs زيادة في إجمالي كوليستيرول المصل، لكن هذه الزيادة لا تتجاوز 5% بالاستعمال المديد وحتّى بالجرعات العالية. إنّ الأسئلة حول ملاءمة استعمال هذه الأدوية في فرط ضغط الدم الخفيف، الذي يكون فيه مرض القلب الإقفاري IHD مضاعفة شائعة، قد بينت معدلات نجاح مثبتة في المقارنات ذات النتيجة المعشاة randomised outcome comparisons.

بندروفلوازيد Bendrofluazide (بندروفلوميثيازيد ben-droflumethiazide) يعدّ دواءً مقبولاً للاستعمال الروتينسي.

• إنّ الجرعة الفموية ذات التأثير المُدر للبول هي 5 - 10 ميلي غرام وعادةً ما تدوم أقل من 12 ساعة ولذا يجب أن تعطى في الصباح. يمكن إعطاؤها يومياً ولعدة أيام، لنقل، 3 أيام أسبوعياً.

مدرات البول المنخفضة النجاعة

LOW EFFICACY DIURETICS

سبيرونولاكتون (الداكتون) - Aldactone

(aldactone) يتشابه بنيوياً مع الألدوستيرون ويثبط فعله تنافسياً في النيبب القاصي (تبادل البوتاسيوم مع الصوديوم)؛ يسهم الإفراز المفرط للألدوستيرون في احتباس السوائل في التشمع الكبدي، المتلازمة الكلوية وفشل القلب الاحتقاني (راجع الاستعمال النوعي في الفصل 24)، إذ يكون السبيرونولاكتون أنفع في مثل هذه الحالات بالإضافة إلى فرط الإفراز الأولي (متلازمة كون Coon). يفيد السبيرونولاكتون أيضاً في معالجة فرط ضغط الدم المقاوم، عندما تكون حساسية الألدوستيرون الزائدة معروفة بوضوح كعامل مساهم.

يستقلب السبيرونولاكتون على نحو بارز وعمره النصفى 8 ساعات. يتوافر منتجاً الأهم، كانرينون canrenone، كدواء كانرينونات البوتاسيوم potassium canrenoate. يُفسر التأثير المُدر للبول المطول للسبيرونولاكتون بالعمر النصفى 17 ساعة للكانرينون. إن السبيرونولاكتون غير فعال نسبياً عندما يستعمل منفرداً ولكن ربما يفيد مشتركاً مع دواء ينقص عود امتصاص الصوديوم في النيبب الداني، مثل مدر البول العروى loop diuretic. ينقص السبيرونولاكتون (والأميلوريد والتريامترين، راجع ما سيأتى) أيضاً من فقدان البوتاسيوم الذي يحدث بمدرات البول العروية، لكن استعماله بتوليفة مع مدر بولي آخر موفر للبوتاسيوم يؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم hyperkalaemia. قد يتطور احتباس البوتاسيوم الخطير أيضاً إذا أعطي السبيرونولاكتون للمصابين باختلال الوظيفة الكلوية. يعطى فموياً بجرعة أو أكثر 100 - 200 ميلي غرام إجمالاً. يتأخر إدرار البول الأعظمى حتى 4 أيام. إذا لم تكن الاستجابة كافية بعد 5 أيام، فقد تزداد الجرعة حتى 300 - 400 ميلي غرام/ اليوم. يتطلب 0.5-1 ميلي غرام/ كيلو غرام لمعالجة فرط ضغط الدم.

تعدّ التأثيرات الجانبية الإستروجينية للسبيرونولاكتون المحدد الرئيسي لاستعماله المديد؛ وتعتمد على الجرعة، لكن في تجربة³ RALES (راجع الفصل 24) فإن الجرعة 25 ميلي

غرام/ اليوم تسببت في مضض أو ضخامة في الثدي عند الرجال 10%. وقد يُبلغ عند النساء أيضاً عن إزعاج في الثدي أو عدم انتظام حيضي بما فيها انقطاع (الحيض). يحدث أيضاً إزعاج معدي معوي صغير. تكون هذه التأثيرات قابلة للعكس reversible بإيقاف الدواء. ربّما تكون المستقبلات البشرية مسرطنة عند القوارض؛ لا يرجّح بأن يكون الدواء مسرطناً بعد عدة سنوات من التجارب السريرية عند الإنسان. في المملكة المتحدة، لم يعد السبيرونولاكتون مرخصاً للاستعمال في فرط ضغط الدم الأساسي، لكن بقي ترخيصه لاستطببات أخرى.

الأميلوريد Amiloride يمارس فعلاً مثبطاً على قنوات الصوديوم تحت تأثير الألدوستيرون في النيبب القاصي. لذا يتمّ complementary الثيازيدات، فيستعمل معها، يزيد من فقدان الصوديوم ولكنه يحدد من فقدان البوتاسيوم. تستعمل إحدى هذه التوليفات (Modiuretic) Co-amilofide (أميلوريد 2.5 - 5 ميلي غرام مع هيدروكلوروثيازيد - 50 25 ميلي غرام)، في فرط ضغط الدم أو الوذمة. يحدث التأثير الأعظمى للأميلوريد في حوالي 6 ساعات بعد الجرعة الفموية مع مدة فعل أكثر من 24 ساعة (عمره النصفى 21 ساعة). تكون جرعته الفموية 5 - 20 ميلي غرام يومياً.

تريامترين Triamterene (Dytac) مدر بولي موفر للبوتاسيوم يمتلك فعلاً واستعمالاً شبيهاً بالأميلوريد. يمتد تأثيره المُدر للبول أكثر من 10 ساعات. يحدث إزعاجات معدية معوية. قد يُحدث فشلاً كلياً غير قليل البول nonoliguria عكوساً عندما يستعمل التريامترين مع الإندوميثاسين (وفترض حدوث ذلك مع باقي مضادات الالتهاب اللاستيرويدية).

دواعي استعمال المُدرات البولية

INDICATIONS FOR DIURETICS

• حالات الوذمة المترافقة مع تحميل مفرط overload من الصوديوم، كما في المرض القلبي، أو الكلوي أو الكبدي، وأيضاً في الوذمة بدون تحميل مفرط من الصوديوم مثل الوذمة التالية لاحتشاء عضل القلب. لاحظ بأن الوذمة قد

³ New England Journal of Medicine 1999 341: 709.

باختفاء ملامح الاحتقانبة قد يقنع سَوْرَة exacerbation أعراض فشل القلب المنخفض النتاج مثل الإرماني ودوسة الوضعة الناتجة عن نقص حجم الدم. عادة ما يكون ارتفاع اليوريا الدموية برهاناً على نقص جريان الدم الكبيبي التالي لانخفاض ناتج القلب، لكن لا نميز فيما إذا كان سبب النقص ناجماً عن إدرار البول المفرط أو تدهور الفشل القلبي بذاته. يكون المُرشد الأبسط لنجاح التدبير بالمُدِّرات البولية أو فشله برصد وزن الجسم، إذ يمكن أن يجهز المريض بميزان حمام. تكون مخططات المدخول ونتاج السوائل fluid intake and output charts أكثر مطلوبة في زمن التمريض، وغالباً ما تكون أقل دقة.

الوذمة الرئوية الحادة: فشل البطين الأيسر

Acute pulmonary oedema: left ventricular failure

(راجع الفصل 24)

الوذمة الكلوية Renal Oedema

إن الغاية العلاجية الرئيسية هي إنقاص مدخول الصوديوم القُرْبِي dietary sodium intake والوقاية من احتباس الصوديوم المفرط باستعمال الأدوية المُدرّة للبول. إن إنقاص عود امتصاص الصوديوم من النسيب الكلوي بوساطة المُدِّرات البولية أكثر فعالية عندما لا يكون الترشيح الكبيبي GF ناقصاً على نحو خطير بالمرض. يُعد الفوروسيميد والبوميتانيد فعالان حتى عندما تكون سرعة الترشيح الكبيبي منخفضة جداً؛ قد تفيد مشاركة الفوروسيميد مع الميتولازون لكن يتطلب الإدرار البولي العميق الناتج رصداً حذراً. يتسبب فرط الألدسترونية الثانوي في مضاعفة المتلازمة النفروزية لأن فقدان الألبومين يسبب انخفاض الضغط الغرواني البلازمي plasma colloid pressure، ونتيجة تحويل الحجم الوعائي إلى الخلال يتفعل جهاز الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون؛ فقد يضاف السيبرونولاكتون على نحو مفيد لتعزيز إدرار البول العروي والمحافظة على البوتاسيوم، الذي يمكن أن يكون فقده وخيماً.

الحبن الكبدي Hepatic ascites (راجع الفصل 33)

ينجم الحبن والوذمة عن فرط ضغط الوريد البابي مع

تكون موضّعة، كما في الوذمة الوعائية angioedema في الوجه والعنق وحول الكاحلين التالية لمُحصرات قناة الكالسيوم، أو الناتجة عن انخفاض ألبومين البلازما، أو التوقّف immobility عند المسنين؛ لا تستطب المُدِّرات البولية في أي من هذه الحالات.

- فرط ضغط الدم، بإنقاص الحجم داخل الوعاء intravascular volume وآليات أخرى محتملة أيضاً، مثل إنقاص الحساسية لتضييق الأوعية النور أدريسي.
- فرط كالسيوم الدم، ينقص الفوروسيميد من عود امتصاص الكالسيوم في الطرف الصاعد من عروة هنلي وقد يستعمل هذا الفعل للإنقاص الإسعافي من كالسيوم البلازما المرتفع بالإضافة إلى الإمهاء والإجراءات الأخرى (راجع أيضاً الفصل 38).

- فرط كالسيوم البول المجهول، السبب الشائع للداء الحصى الكلوي renal stone disease، قد ينقص بالمُدِّرات البولية الثيازيدية.
- مُتلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد لإدرار البول (SIADH)، قد تُعالج بالفوروسيميد عند وجود خطر من تَحْمِيل مُفْرِط حجمي (راجع أيضاً الفصل 37).
- قد تستجيب البوالبة التفضية الكلوية المنشأ nephrogenic diabetes insipidus، على نحو متناقض، للمُدِّرات البولية التي من خلال تقلص الحجم الوعائي، تزيد عود امتصاص الملح والماء في النسيب الدائسي، ولذا تنقص من حجم البول.

المعالجة THERAPY

فشل القلب الاحتقاني Congestive cardiac failure

يظهر الوصف الرئيسي في الفصل 24 حيث يؤكد على الاستعمال المبكر لمُنبِطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ACE والمعالجات الأخرى التي تكون مَحْدَة بالمُدِّرات المُوقِّرة. على الرغم من ذلك، لما كانت المُدِّرات البولية عن طريق الفم تعطى بسهولة على نحو متكرر، فقد ينجم عن نقص الإشراف معالجة مفرطة مخاتلة insidious overtreatment. إن التفريغ

نقص الضغط التناضحي الغرواني البلازمي مسبباً فرط ألدوستيرون الدم كما هو الحال مع الرزمة الكلالية. كذلك، يدعم تحويل جريان الدم الكلوي من القشر إلى اللب احتباس الصوديوم. بالإضافة إلى تقييد الصوديوم القوتي Dietary sodium، تستعمل مُدرّات البول العروية مع السيرونولاكتون لإنتاج إدرار بولي تدريجي؛ إنَّ النفاذ الشديد للصوديوم مع إضافة البوتاسيوم المفقود والقلاء بتَقْصِ كلوريد الدَّم hypochloreaemic alkalosis قد يسبب غيبوبة كبدية. قد يكون البزل البطنسي فعالاً جداً إذا أُشرك مع تسريب الألبومين البشري للوقاية من نقص بروتين الدم المتفاقم.

التأثيرات الضائرة المميزة للمُدرّات البولية

ADVERSE EFFECTS CHARACTERISTIC OF DIURETICS

نفاذ البوتاسيوم Potassium depletion. المُدرّات التي تفعل على المقر 1، 2، 3 (الشكل 1.26)، تسبب وصولاً كبيراً للصوديوم إلى مقر التبادل صوديوم - بوتاسيوم في النيب القاصي (المقر الرابع) ولذا تزيد من إفراغ البوتاسيوم. يستدعي هذا الموضوع المناقشة إذ قد يسبب نقص بوتاسيوم الدم اضطراب نظم قلبي عند المرضى المختطرين (على سبيل المثال المرضى الذين يتلقون الديجوكسين). عادة ما يكون الحد الأدنى المأمون لتركيز بوتاسيوم المصل 3.5 ملي مول/لتر عند هؤلاء المرضى. سواءً سببت المعالجة بالمُدرّات البولية انخفاضاً هاماً في بوتاسيوم المصل أم لم تسبب في ذلك فكلاهما يعتمد على الدواء والظروف التي استعمل بها.

• **مُدرّات البول العروية** تسبب انخفاضاً في بوتاسيوم المصل أقل مما تسببه الثيازيدات، لأجل الأثر المكافئ المدر للبول، لكن تمتلك مُدرّات البول العروية سعة أكبر على إدرار البول، أي إنَّ نجاعتها أكبر ولاسيماً بالجرعة الكبيرة، ولذا ترتبط مع انخفاط أكبر في البوتاسيوم. إذا كان إدرار البول سريعاً ومستمرّاً، ربّما يحدث نفاذ بوتاسيوم هاماً سريرياً.

• **مدخول القُرّت المنخفض البوتاسيوم** يوجب لنقص بوتاسيوم الدم؛ يلاحظ هذا الاختطار خصوصاً عند المسنين، إذ إن مدخول العديد منهم أقل من 50 ملي مول في اليوم (النظام

الغذائي الطبيعي 80 ملي مول).

• **نقص البوتاسيوم** قد يتفاقم بالأدوية الأخرى، مثل ناهضات المستقبلات β_2 الأدرينية، الثيوفيلين، الكورتيكوستيرويدات، الأمفوتريسين.

• **نقص بوتاسيوم الدم** يرجّح أيضاً خلال المعالجة بالمُدرّات البولية أكثر في فرط ألدوستيرونية الدم، سواءً الأولية أو على نحو أكثر شيوعاً الثانوية لمرض كبدي وخيم، فشل القلب الاحتقاني أو المتلازمة الكلّائية.

• **فقد البوتاسيوم** يحدث في الاسهال، القيء أو ناسور المعى الدقيق، وقد يتفاقم بالمعالجة المُدرة للبول.

• **عندما تستعمل الثيازيدات** من أجل فرط ضغط الدم، فلا يوجد ضرورة للوصف الروتينسي لإضافة البوتاسيوم إذا لم تظهر العوامل المؤهبة (راجع الفصل 24).

يمكن تقليل نفاذ البوتاسيوم أو تصحيحه بما يلي:

• **المداومة على مدخول جيد** من البوتاسيوم القوتي (فواكه، عصير الفاكهة، خضر)

• **توليفة دواء مُسبب لنفاذ البوتاسيوم مع دواء مُوفر للبوتاسيوم**

• **استعمال متقطع للأدوية** المفقدة للبوتاسيوم مثل الإجازات الدوائية drug holidays.

• **إضافات البوتاسيوم:** يفضل كلوريد البوتاسيوم لأن الكلوريد يُعد الأنيون anion الرئيسي المفرغ جنباً إلى جنب الصوديوم عند استعمال المُدرّات البولية العالية النجاعة. تدافع المُدرّات البولية المُوفّرة للبوتاسيوم عموماً عن بوتاسيوم المصل بأسلوب أكثر فعالية من إضافات البوتاسيوم. تتضمن المستحضرات الأخيرة: أقراص كلوريد البوتاسيوم ذات الإطلاق المستمر (أقراص بوتاسيوم بطيئة slow-K tabs) التي تحوي 8 ملي مول من كلوريد البوتاسيوم؛ أقراص كلوريد البوتاسيوم الفوّارة (sando-k tabs) التي تحتوي 12 ملي مول من البوتاسيوم و8 ملي مول من الكلوريد. إنَّ جميع أشكال البوتاسيوم مهيجة للسبيل المعدي المعوي والمرء وقد تسبب التقرح. يجب أن يحذر المسنين، على وجه الخصوص، بعدم تناول الأقراص من دون الماء ولكن

تبتلع دائماً مع كأس كبير من السوائل والجلوس بالوضع قائم أو الوقوف.

فرط بوتاسيوم الدم Hyperkalaemia قد يحدث فرط بوتاسيوم الدم ولاسيما عند إعطاء المُدرِّ البولِي الموفر للبوتاسيوم للمصابين ببيلة كلوية. قد تحدث مشكلات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) ومناهضات المستقبل II أنجيوتنسين ارتفاعاً معتدلاً في بوتاسيوم البلازما. قد تسبب فرط بوتاسيوم الدم الخطير إذا أشركت مع إضافات كلوريد البوتاسيوم أو أدوية أخرى مُؤفِّرة للبوتاسيوم، بوجود وظيفة كلوية عليلة. مع المراقبة الملائمة، يمكن أن تستعمل على نحو مأمون، بالإضافة لما هو موضح في تجربة RALES (راجع الفصل 3 والهامش 3). إن السيكلوسبورين، التاكروليمس tacrolimus، الإندوميثاسين وربما مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs الأخرى قد تسبب فرط البوتاسيوم الدم مع المُدرِّات البولية المُؤفِّرة للبوتاسيوم.

نقص حجم الدم Hypolaemia: قد ينجم عن المعالجة المفرطة. يؤدي فقدان الحاد للسوائل إلى نقص ضغط الدم الوضعي والدوخة. قد تتطور حالة أكثر خطورة من نقص حجم الدم المزمن ولاسيما عند المسنين. بعد المنفعة الأولية، يحل المرضى للنوم والنوم sleepy and lethargy. يرتفع تركيز اليوريا الدموية وقد ينخفض تركيز الصوديوم. قد يحدث الفشل الكلوي.

الاحتباس البولي Urinary retention. قد يسبب الإدرار البولي الشديد المفاجئ احتباساً بولياً حاداً بوجود انسداد عنق المثانة الناتج عن التضخمة البروستاتية على سبيل المثال.

نقص صوديوم الدم Hyponatraemia قد ينتج عن فقد الصوديوم عند المرضى الذين يشربون كمية كبيرة من الماء عندما يتناولون المُدرِّ البولِي. ربّما تُكتشف آليات أخرى، تتضمن استعزاز إطلاق الهرمون المضاد لإدرار البول ADH. يمتلك مثل هؤلاء المرضى نقصاً إجمالياً في صوديوم الجسم والسوائل خارج الخلوي ولا يصابون بالوذمة. إن عدم الاستمرار بالمُدرِّ البولي وتقييد مدخول الماء يعدُّ فعّالاً. يجب

تميز الحالة عن نقص صوديوم الدم مع الوذمة التي تتطور عند بعض المصابين بفشل القلب الاحتقاني، التشمع أو المتلازمة الكلوية. يجب هنا تقييد مدخول الملح والماء بسبب تمدد حجم السائل خارج الخلوي.

قد يسبب توليفة المُدرِّ الموفر للبوتاسيوم مع مثبط ACE أيضاً نقص صوديوم الدم الوخيم، وهو أكثر شيوعاً بالفعل من فرط بوتاسيوم الدم المهدد للحياة.

معالجة فرط بوتاسيوم الدم

- تُعد التدابير التالية ملائمة بحسب وخامة الحالة:
- ينبغي قطع استعمال أي مدر بولي موفر للبوتاسيوم.
- يمكن الاستعمال الفموي للراتين المبادل للكاتيونات مثل الراتين سلفونات بوليستيرين (الريزينيوم A - ريزينيوم الكالسيوم، راجع ما سيأتي) (بعد الطريق الفموي أنجع من الإعطاء عن طريق المستقيم) لنزاع بوتاسيوم الجسم عن طريق المعى.
- يمكن نزاع البوتاسيوم بسرعة من البلازما إلى الخلايا عبر إعطاء ما يلي:
- (1) بيكاربونات الصوديوم، 50 ميلي ليتر ضمن محلول 8.4% عبر وريد مركزي، ويكرر ذلك كل بضع دقائق إن استمرت التغيرات الخاصة في مخطط كهربية القلب ECG.
- (2) الفلوكوز، 50 مل في محلول 50%، مع عشر وحدات من الأنسولين الذواب بوساطة التسريب الوريدي.
- (3) إن الإرداذ بناهض بيتا -2، السالبوتامول 5 - 10 ميلي غرام، يعدُّ فعّالاً في تحريض ضخ البوتاسيوم إلى العضلات الهيكلية.
- عند وجود تغيرات في مخطط كهربية القلب، يجب إعطاء غلوكونات الكالسيوم، بمقدار 10 ميلي ليتر في محلول 10% وريدياً، وتكرر عند الضرورة كل بضعة دقائق، ولا يؤثر على بوتاسيوم المصل ولكنه يعاكس الأثر العضلي القلبي لارتفاع بوتاسيوم المصل، ربما يُعزز الكالسيوم الديجوكسين لذا ينبغي استعماله بحذر إذا أخذ المريض هذا الدواء. ويجب عدم مزج بيكاربونات الصوديوم وأملاح الكالسيوم في المحقنة أو أي وسيلة أخرى بسبب ترسب الكالسيوم.
- ربما نحتاج للديال Dialysis في الحالات الحرونة ويعدُّ فعّالاً جداً.

احتباس اليورات Urate retention يحدث احتباس اليورات مع فرط حمض اليوريك في الدم، وأحياناً النقرس

قد يكون نقص كالسيوم الدم المديد ضاراً ولاسيما عند المرضى المسنين الذين يعملون للتوازن السليبي للكالسيوم. على نحو متباين، تنقص الثيازيدات من إفراغ الكالسيوم وقد تؤثر هذه الخاصة على اختيار المُدرِّ البولِي في الحالات المعوزة الكالسيوم أو الأفراد المصابين بتخلخل العظم، يرتبط استعمال الثيازيد مع نقص اختطار كسر الورك عند المسنين. استعمال التأثير المنقص للكالسيوم البول للثيازيدات بفعالية عند المصابين بفرط كالسيوم البول المجهول السبب، السبب الاستقلابي الأكثر شيوعاً للحصيات الكلوية.

التأثيرات INTERACTIONS

تُعزز المُدرِّات البولية العروية (ولاسيما البلعات الوريدية i.v. boluses) الانسداد الأذني للأمينوغليكوزيدات والسمية الكلوية لبعض السيفالوسبورينات. تُمثل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية إلى احتباس الصوديوم الذي يعاكس التأثير المُدرِّ للبول؛ قد تكتنف الآلية تثبيط تشكل البروستاغلاندين الكلوي. قد توهب المعالجة بالمُدرِّ البولِي عند المرضى الذين يتناولون الليثيوم لسمية هذا الدواء (يتشارك ازدياد نفاذ الصوديوم مع نقص إفراغ الليثيوم). لقد وضعت المرجعية السابقة للمعالجات الدوائية، عندما تتشارك مع المُدرِّات البولية، التي قد تؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم، أو عدم تحمل الغلوكوز.

معاقرة المُدرِّات البولية ABUSE OF DIURETICS

يأخذ الشذوذ النفسي أحياناً شكل معاقرة (سوء استعمال) المُدرِّات البولية و/أو المسهلات. يرغب الشخص عادة أن يكون رقيقاً Slim ليصبح أكثر جاذبية، أو قد يكون لديه قهَمٌ عصابي anorexia nervosa. يمكن أن يكون هناك نفاذ وخيم للصوديوم والبوتاسيوم، مع ضرر نبيسي كلوي ناجم عن نقص بوتاسيوم الدم المزمن.

المُدرِّات البولية التناضحية OSMOTIC DIURETICS

تعدُّ المُدرِّات البولية التناضحية مواد ذات وزن جزيئي صغير ترشح من الكبيبات ولا يُعاد امتصاصها من النبيب

السريري مع المُدرِّات البولية العالية النجاعة والمعتدلة، لكن هذا التأثير غير هام أو مهمل مع المُدرِّات البولية المنخفضة النجاعة. ثمة آليتان مسؤولتان عن ذلك كما يبدو. الأولى، إنَّ المُدرِّات البولية تسبب نفاذ الحجم، إنقاص الرشح الكببيسي وزيادة امتصاص جميع الذوائب في النبيب الداني غالباً بما فيها اليورات. الثانية، إنَّ المُدرِّات البولية وحمض اليوريك هي حموض عضوية وتتنافس على آلية نقل مثل هذه المواد من الدم إلى السائل النبيسي. يمكن الوقاية من فرط حمض يوريك الدم المحرض بالمُدرِّات البولية بواسطة الألوبيورينول allopurinol أو البروينيسيد probenecide (الذي يناهض أيضاً النجاعة المُدرة من خلال إنقاص النقل إلى داخل البول).

عَوَزُ المغنيزيوم Magnesium deficiency. تسبب مُدرِّات البول العروية والثيازيدية فقداناً بولياً هاماً للمغنيزيوم؛ ربّما تسبب المُدرِّات البولية المُوقرة للبوتاسيوم احتباساً للمغنيزيوم. يبدو أن عوز المغنيزيوم الناجم عن المُدرِّات قلماً يكون وخيماً حتى يحرض صورة كلاسيكية من الهيجية irritability العصبية العضلية والتكزز ولكن يحدث اضطراب نظم القلب، لاسيما البطينية المنشأ وتستجيب لتعويض المغنيزيوم (8 ميلي مول من Mg^{++} 50% تعطى على شكل 4 ملي لتر من سلفات المغنيزيوم تسريباً وريدياً على مدى 10 - 15 دقيقة تتبع حتى 72 ميلي مول تسريب على مدى 24 ساعة تالية).

عدم تحمل الكربوهيدرات Carbohydrate intolerance

يحدث بالمُدرِّات البولية التي تنتج نقص بوتاسيوم الدم المطول، مثل النمط العروي والثيازيدي. يبدو أن البوتاسيوم داخل الخلايا يكون ضرورياً لتشكل الأنسولين، وربما ينجم عدم تحمل الغلوكوز عن عوز الأنسولين. تزداد متطلبات الأنسولين عند المصابين بالسكري ويظهر المرض عند المصابين بالسكري الخافي latent diabetics. يعدُّ هذا التأثير قابلاً للعكس على مدى عدة أشهر.

استتباب الكالسيوم Calcium homeostasis. يزداد فقدان الكالسيوم الكلوي بالمُدرِّات البولية العروية؛ لا يعدُّ ذلك من المساوئ الخطيرة بالاستعمال القصير الأمد ويستعمل الفورسيميد بالفعل في تدبير فرط كالسيوم الدم بعد الإمهاء.

الكلوي فتزيد بذلك من أوسمولية السائل النببي. لذا فهي تقي من عود امتصاص الماء (وأيضاً الصوديوم، بآلية أكثر تعقيداً) خصوصاً في النيبب الملفف الدانسي وربما في عروة هنلي أيضاً. إذ يزداد حجم البول نتيجة عمل المُدِرَّات البولية التناضحية.

المانيتول Mannitol. هو كحول متعدد الهيدروكسيل polyhydric (وزنه الجزيئي 452) وهو شائع الاستعمال؛ ويعطى وريدياً. يشجع المانيتول بالإضافة لتأثيره على الكلية على حركة الماء من داخل الخلايا إلى السائل خارج الخلوي، الذي يتمدد على نحو عارض قبل حدوث إدرار البول. تحدّد الخصائص استعمالاته التي تتضمن إنقاصها السريع للضغط داخل القحف وللضغط في باطن العين، وللمحافظة على جريان البول للوقاية من النخر النبيبي الكلوي. لما كان المانيتول يزيد حجم الدوران، فيمنع استعماله في فشل القلب الاحتقاني والوذمة الرئوية.

METHYLYXANTHINES میثیل زانتین

نوقشت الخصائص العامة للميثيل زانتينات (ثيوفيلين والكافيين) في مكان آخر (راجع الفصل 10). ربما يعتمد فعلها الخفيف المُدر للبول جزئياً على ارتخاء العضلات الملساء في سرير الشريان الوارد afferent arteriolar ولذا يزداد جريان الدم الكلوي، ويعتمد الجزء الآخر على التأثير المباشر المثبط لعود امتصاص الملح من النبيب الداني. يعتمد استعمالها الطبّي على خصائصها الأخرى.

Sickness. تصيب هذه الحالة الأشخاص غير المتأقلمين مع المرتفعات التي تتجاوز 300 متراً ولا سيما بعد الصعود السريع؛ تتراوح الأعراض من الغثيان، والإمساك والصداع إلى الوذمة الرئوية والدماعية. أما السبب البدني فهو نقص **التأكسج hypoxia**: في المرتفعات العالية، تكون استجابة فرط التهوية الطبيعية مثبطة تجاه انخفاض توتر الأكسجين لأن **القلع** يكون محرضاً أيضاً. يحرض الأسيتازولاميد **الحماض** الاستقلابي، فيزيد السوق التنفسي **respiratory drive** الملاحظ في الليل حيث تحدث نوب انقطاع التنفس، ولذا

Carbonic anhydrase inhibitors

يُسهل إنزيم الأهدراز الكربونية التفاعل بين ثنائي أكسيد الكربون والماء ليشكل حمض الكربونيك carbonic acid، الذي يتفارق بعد ذلك إلى أيونات الهيدروجين (H^+) والبيكربونات (HCO_3^-). تعدُّ هذه العملية أساسية لإنتاج الحمض أو الإفرازات القلوية، وثمة تراكيز عالية من الأهدراز الكربونية في مخاطية المعدة، البنكرياس، العن والكلية. يسبب

مع الهوابط في البيئة السائلة إلى المدى الذي يعتمد على ألفتها للراتين وتركيزها. تتبادل الراتينات المحملة بموابط الصوديوم أو الكالسيوم على نحو تفضيلي مع كاتيونات البوتاسيوم في الأمعاء (حوالي 1 ميلي مول من البوتاسيوم بكل غرام من الراتين)؛ وتمتص الكاتيونات الحرة (كالسيوم أو صوديوم) وبمر الراتين المرتبط مع البوتاسيوم في البراز. لا يقي الراتين فقط من امتصاص البوتاسيوم المبتلع، بل يأخذ أيضاً البوتاسيوم المفرز الطبيعي في الأمعاء ويعاد امتصاصه على نحو طبيعي.

في فرط بوتاسيوم الدم، قد يستعمل راتين سلفونات بوليسترين Polysterene Suphonate عن طريق الفم أو بحقن شرجية احتباسية retention enemas. يجب أن لا يستعمل الراتين بطور الصوديوم sodium phase resin (Resonium A) عند المصابين بفشل قلبي أو كلوي إذ قد ينجم عن ذلك تحميل مفرط بالصوديوم. قد يسبب الراتين بطور الكالسيوم calcium phase resin (calcium Resonium) فرط كالسيوم الدم ويجب تجنبه عند المرضى المؤهين، مثل المصابين بالورم النقي المتعدد، السرطانة النخيلية، فرط الدريقات Hyperpara thyroid والساركويد. يجب أن تبقى الحقن الشرجية إلى آخر مدى ممكن، مع ذلك قلماً يتحملها المرضى لفترة طويلة (على الأقل 9 ساعات) ليتبادل مع البوتاسيوم في جميع المقرات المتوفرة على الراتين.

تبدل باهاء البول Alternation of Urine PH

يكون تبدل باهاء البول أحياناً مرغوباً. كثيراً ما يستعمل في معالجة التسممات (أعطي وصف كامل في الفصل 9). تظهر خلاصة الاستطبانات الرئيسية فيما يلي.

قلونة البول Alkalinisation of urina

- تزيد إطراح الساليسيلات، الفينو باريتون، مبيد الأعشاب الكلوروفينوكسي مثل 2,4-D-MCPA.
 - تنقص تهيج السبيل البولي المتهب.
 - تحبط نمو كائنات حية معينة مثل الإشريكية القولونية.
- يمكن جعل البول قلورياً بواسطة بيكربونات الصوديوم، أو

يساعد على صيانة توتر الأكسجين الشرياني؛ قد تعطى 125 - 150 ميلي غرام مرتين يومياً فمويّاً في اليوم قبل الصعود ويستمر حتى يومين بعد الوصول للمرتفعات المقصودة، ويستعمل 250 ميلي غرام مرتين باليوم لمعالجة داء المرتفعات العالية الوطيدة. (لاحظ بأن ذلك غير مرخص في المملكة المتحدة). قد يستعمل الديكساميثازون كبديل أو كدواء إضافي، يعطى 2 ميلي غرام كل ست ساعات للوقاية، ويعطى 4 ميلي غرام كل 6 ساعات للمعالجة.

يملك الدواء استعمالين آخرين. في الشلل الدوري، إذ يحدث انخفاض مفاجئ في أيونات البوتاسيوم K^+ البلازمي الذي ينتج عن تبادل K^+ مع Na^+ في الخلايا، يقدم ارتفاع H^+ البلازمي بواسطة الأستيلازولاميد هابطة بديلة لأيون K^+ للتبادل مع Na^+ . قد يستعمل الأستيلازولاميد أحياناً كخط علاجي ثانٍ في النوب التوترية الرمعية والنوب الصرعية الجزئية.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. قد تسبب الجرعات العالية من الأستيلازولاميد نعاساً وحمى، أطفاحاً ومذلاً paraesthesia، وقد قدمت تقارير حول بعض الاضطرابات الدموية. قد تتطور الحصيات الكلوية، بسبب نقص ذوبان كالسيوم البول الذي ينجم عن محتوى البول المنخفض من السيرات، كنتيجة تالية للحساس الاستقلابي. ثنائي كلورفيناميد dichlorphenamide يتشابه مع مثبط الأفيراز الكربونيك، لكنه أقوى منه.

الراتينات المبادلة للكاتيونات

Cation-exchange resins

تستعمل الراتينات المبادلة للكاتيونات لمعالجة فرط بوتاسيوم الدم حيث تسرع فقدان البوتاسيوم من خلال الأمعاء، لاسيما في سياق نتاج البول الضعيف أو لما قبل الديال (الوسائل الأكثر فعالية في معالجة فرط بوتاسيوم الدم). تتألف الراتينات من تكلس جزئيات غير ذوابة كبيرة تحمل شحنات سلبية ثابتة، ترتبط على نحو مقلقل مع الأيونات المشحونة الإيجابية (الكاتيونات Cations)؛ تتبادل هذه بسهولة

الباراسيتامول (فَعْلِيًّا مستقبلياً، NABQI، في الجرعة المفرطة، راجع الفصل 15).

- المذيبات Solvent، مثل رباعي كلوريد الكربون، الإيثيلين غليكول.

2. تأثير كيميائي حيوي غير مباشر

- إن الأدوية السامة للخلايا ومُحفِّزات بيلة حمض اليوريك uricosurics قد تسبب ترسب اليورات urate في النبيبات الكلوية.
- قد يسبب الكاليسيفيرول calciferol تكلساً كلوياً بإحداثه فرط كالسيوم الدم.
- قد تسبب معاقرة المُنْبَرِ البولي والمُلين ضرراً في النبيبات الكلوية على نحو ثانوي لنفاذ البوتاسيوم والصوديوم.
- قد تسبب مضادات التخثر نزفاً في الكلية.

3. تأثير مناعي ينتج المجال الواسع من الأدوية إصابات واسعة المجال.

- تتضمن الأدوية: الفنتونين، الذهب، البنسلينات، الهيدرالازين، الإيزونيازيد، الريفامبيسين، البنسلامين، البروبنيسيد، السلفوناميدات.
- تتضمن الأذيات: التهاب الشرياني، التهاب الكبيبات، التهاب الكلية الخلالي، الذئبة الحمامية المجموعية.

يمكن أن يسبب الدواء ضرراً بأكثر من آلية من الآليات السابقة، مثل الذهب. أما المقرات والأنماط المرضية للإصابات فهي كما يلي:

الضرر الكبيبي Glomerular damage. إن باحة

السطح الكبيرة للشعيرات الكبيبية تجعلها مستعدة للضرر من المعقدات المناعية الجائلة، قد ينتج عنها التهاب كبيبات الكلى، البيلة البروتينية، المتلازمة الكلوية، كما يحدث في المعالجة بالبنسلامين عندما يستجيب المريض استجابة مناعية تجاه الدواء. إن أفضل ما يعكس درجة العلة الكلوية هو تصفية الكرياتينين الذي يقيس سرعة الترشيح الكبيبي لأن الكرياتينين يطرح تماماً بهذه العملية.

سيترات البوتاسيوم فموياً. قد يفاقم التحميل overload المفرط للصوديوم فشل القلب، وتكون زيادة الصوديوم والبوتاسيوم خطيرة عندما تكون وظيفة الكلية علية.

Acidification of urina تحمض البول

- يستعمل كاختبار من أجل الحماض النبسي الكلوي.
- يزيد إطرار الأمفيتامين، وميثيلين ثنائي أوكسي فلورامين (MDMA أو "Ecstasy")، الديكسفينفلورامين، الكيتين، والفينيسيكليدين، قلماً يحتاج لها على الرغم من ذلك.

إن كلوريد الأمونيوم NH_4Cl الذي يؤخذ مع الطعام لاحتئاب القىء، يُحمض البول. يجب أن لا يعطى للمصابين باختلال الوظيفة الكلوية أو الكبدية. تتضمن الوسائل الأخرى أرجنين حمض الهيدروكلويد Arginine HCl، حمض الأسكوربيك أو كلوريد الكالسيوم فموياً.

Drugs and Kidney الأدوية والكلية

ADVERSE EFFECTS التأثيرات الضائرة

تشكل الكليتان 0.5% من وزن الجسم فقط، مع ذلك فهما تلتقيان 25% من نتاج القلب. لذا ليس من المدهش بأن تستطيع الأدوية أن تضر بالكلية وأن يؤثر مرض الكلية على الاستجابات الدوائية.

المرض الكلوي المُحْرَضُ بالدواء

DRUG - INDUCED RENAL DISEASE

تؤثر الأدوية والمواد الكيميائية الأخرى على الكلية كما يلي:

1. تأثير كيميائي حيوي مباشر تتضمن المواد التي تسبب تأثيرات سمية مباشرة:

- المعادن الثقيلة، مثل الزئبق، الذهب، الحديد، الرصاص.
- مضادات المكروبات، مثل الأمينوغليكوزيدات، الأمفوتريسين، السيفالوسبورينات.
- أوساط التباين الشعاعية الميودنة، مثل العوامل المستعملة لإظهار السبيل الصفراوي.
- المسكنات، مضادات التهاب الالتهاب الستيرويدية بتوليفة مع

الضرر النببي Tubule damage. بتركيز 180 لثراً من الرشاحة الكبيبة في 1.5 لتر من البول كل يوم، تتعرض الخلايا النبية الكلوية لكميات من الذوائب والذيفانات البيئية أكبر بكثير مقارنة مع الخلايا الأخرى في الجسم. إذ يواجه النبيب الداني، الذي يتم فيه عود امتصاص معظم الماء، التركيز الأكبر ولذا يعاني كثيراً من الإصابة المحرصة بالدواء. تتركز عمليات النقل المتخصصة للأحماض مثل الساليسيلات (أسبرين)، السيفالوسبورينات، والأسس مثل الأمينوغليكوزيدات، في الخلايا النبية الكلوية. تسبب المعادن الثقيلة وأوساط التباين الشعاعي ضرراً في هذا المقر أيضاً. تتظاهر السمية النبية الدانية بتسرب الغلوكوز، الفسفات، البيكربونات والأحماض الأمينية في البول.

إن العداد الحالي المضاعف وأجهزة تبادل تركيز البول (راجع ما سبق) يتسببان في تراكم بعض الأدوية في اللب الكلوي. غالباً ما يكون اعتلال الكلية بالمسكنات البينة الأولى في هذا المقر جزئياً بسبب التركيز النسيجي العالي، ويعتقد أن الجزء الآخر بسبب نقص التروية عبر تثبيط البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية المنتجة موضعياً بوساطة مضادات التهاب اللاستيرويدية. يشكل النبيب القاصي مقراً لسمية الكلية المحرصة بالليثيوم *lithium-induced nephrotoxicity*؛ يتظاهر ضرر اللب والكليون القاصي بفشل عملية تركيز *concentrate* البول بعد الحرمان من السوائل وبفشل تجميع *acidify* البول بعد ابتلاع كلوريد الأمونيوم.

الانسداد النببي Tubule obstruction. قد ترسب في بعض الحالات الكيميائية الفيزيولوجية البلورات ضمن لمعة النبيت. يعدّ الميثوتريكسات *methotrexate* على سبيل المثال، لا ذوّاباً نسبياً في الباهاء المنخفضة وقد يترسب في الكليون القاصي عندما يكون البول حمضياً. يمكن بصفة مشاهمة أن يسبب حمض اليوريك المنتج من استقلاب الأحماض النووية المطلقة خلال حلّ الخلية الورمية السريع اعتلال كلية يوراثي مميت *urate nephropathy*. سبب ذلك مشكلة خاصة عندما أدخلت المعالجة الكيميائية لايضاخ الدم والتي استمرت حتى أدخل الألوپورينول *allopurinol*؛ الذي يعطى الآن

روتينياً قبل البدء بالمعالجة الكيميائية ليحصر أوكسيدات زانتين *xanthine oxidase* وبذلك يفرغ الهيوزانتين *hypoxanthine*، طليعة حمض اليوريك الذوابة أكثر بكثير عوضاً عنه. يعدّ اعتلال الكلية بالبلورات مشكلة بالاستعمال الواسع للإندينايفير *indinavir* العامل المضاد للفيروسات القهقرية *antiretroviral agent*.

الآفات الأخرى المحرصة بالأدوية Other drug-induced lesions. تتضمن الآفات الكلوية الأخرى المحدثة بالأدوية ما يلي:

- التهاب الوعائي، المحدث بالألوپورينول، الإيزونيازيد، السلفوناميدات.
- التهاب الكلية الخلالي الأرجي، المحدث بالبنسلينات (بصفة خاصة)، الثيازيدات، الألوپورينول، الفينستين، السلفوناميدات.
- الذئبة الحمامية المحرصة بالدواء المحدثة بالهيدرازين، البرولانيناميد، السلفاسالازين.

تتضمن الأدوية التي تخرض نشوء متلازمات سريرية هامة من الإصابة الكلوية، ما يلي:

- الفشل الكلوي الحاد، الأمينوغليكوزيدات، السيزيلاتين.
- المتلازمة الكلوية، البنسيلامين، الذهب، الكابتوبريل (فقط بالجرعات الأعلى من الموصى بها الآن).

- الفشل الكلوي المزمن، مضادات التهاب اللاستيرويدية.
- العلة الوظيفية، كما في تناقص القدرة على تخفيف البول وتركيزه (الليثيوم)، فقدان البوتاسيوم في البول (مدرات البول العروية)، فقدان التوازن الحمضي القاعدي (أستازولاميد).

الوصفة العلاجية في المرض الكلوي PRESCRIBING IN RENAL DISEASE

إن الأدوية قد:

- تُفاقم المرض الكلوي (كما سبق)
- تتعزز من خلال التراكم نتيجة لفشل الإفراغ الكلوي
- تكون غير فعالة، مثل المدرات البولية الثيازيدية في الفشل الكلوي المعتدل أو الوخيم، وتخفف بيلة حمض اليوريك.

البروتين *hypoproteinaemia* وعندما يرتبط الدواء كثيراً ببروتينات البلازما، أو في حالة المرض الكلوي المتقدم إذ قد تتنافس المنتجات الاستقلابية المتراكمة على مواقع الارتباط البروتينية؛ مما يتطلب ذلك الحرس ولا سيما في المراحل المبكرة من الجرعة حتى تتمكن من مقياس الاستجابة للدواء.

قواعد عامة *General rules*

1. الأدوية التي تفرغ كلها أو معظمها عن طريق الكلية أو الأدوية التي تنتج مُستقلبات فعالة *active*، ذات اطراح كلوي: تعطى بأسلوب الجرعة الأولية الطبيعية *initial dose*، أو تنقص قليلاً بوجود محاذير خاصة، وتخفض الجرعة الصائنة أو يزداد من طول الفترة بين الجرعات نسبياً مع إنقاص تصفية الكرياتينين.

الجدول 1.26: الأعمار النصفية (مقدرة بالساعة) للأدوية مع الوظيفة الكلوية الطبيعية وذات الاختلال الوخيم.		
وظيفة كلوية طبيعية	وظيفة كلوية اختلال وخيم*	
2	25	كابثوبريل Captopril
2	14	أموكسيسيلين Amoxicillin
2.5	50<	جنتاميسين Gentamicin
6	100	أتينولول Atenolol
36	90	ديجوكسين Digoxin

* معدل الترشيح الكبيبي >5 ميلي لتر/دقيقة (الطبيعي 120 ميلي لتر/دقيقة). ثمة أمثلة عن الأدوية التي تُطرح تقريباً من دون تغيير؛ يشتر تطاول العمر النصفى إلى وجوب تطبيق رعاية خاصة إذا ما استعملت عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الضعيفة.

2. الأدوية التي تستقلب كلها أو معظمها إلى منتجات عاطلة *inactive*: تعطى بجرعات طبيعية. أما بوجود ملاحظة خاصة تحذيرية *caution*، فيبرر القيام بإنقاص بسيط معتدل للجرعة الأولية ومعدل الجرعة الصائنة ريثما تُقيم تأثيرات الدواء.

3. الأدوية التي يطرح جزء منها عن طريق الكلية وجزء آخر بالاستقلاب: تعطى الجرعة الأولية الطبيعية وتعديل الجرعة الصائنة أو الفترات بين الجرعات على ضوء ما يعرف من الوظيفة الكلوية للمريض ومن الدواء، من حيث

تنشأ مشكلات المأمونية *safety problems* خصوصاً عند المصابين باختلال وظيفة الكلية الذين يجب أن يعالجوا بأدوية ربما تكون سامة وتطرح على نحو كامل أو كبير من الكلية. إن المعرفة، أو على الأقل إتاحة، مصادر المعلومات الحرائكية الدوائية تعدّ أساسية للمعالجة المأمونة *safe therapy* عند هؤلاء المرضى⁴. يوضح (الجدول 1.26) التأثير العميق لاختلال وظيفة الكلية على إطراح بعض الأدوية.

لا يتبدل العمر النصفى للأدوية الأخرى، التي ينتهي نشاطها بالاستقلاب، بالعلّة الكلوية. ينتج العديد من هذه الأدوية، مستقلبات فعالة *farmacologically* تميل لأن تكون أكثر ذوباناً بالماء من الدواء الأصل *parent drug*، إذ تكون معتمدة على الكلية في إطراحها، وتتراكم في حال الفشل الكلوي، مثال ذلك الأسيتوتولول *acebutolol*، الديازيبام *diazepam*، الوارفارين *warfarin* البيثيدين *pethidine*.

تقع أكثر هذه الأدوية في الصنف المتوسط ويستقلب جزء منها، بينما يطرح الجزء الآخر بدون تبدل من الكلية. لذا يجب أن نراعي عند إعطاء الجرعة للمصابين بالمرض الكلوي مدى *extent* اعتماد الدواء على الاطراح الكلوي، ودرجة *degree* العلّة الكلوية؛ تعدّ تصفية الكرياتينين الأكثر ملائمة والمرشد المفيد. نناقش هذه القضايا كما سيأتي.

إحكام الجرعة عند المصابين باختلال كلوي

DOSE ADJUSTMENT FOR PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT

من غير الضروري عموماً إحكام الجرعة البدئية *initial dose* (وقد تكون ضرورية عند جرعة الشروع *priming dose* أو جرعة التحميل *loading dose*، الفصل 7) إذ ينبغي أن يكون الحجم الذي يجب أن يتوزع فيه الدواء هو نفسه عند الشخص اليوريمي *uraemic* والشخص الصحيح *healthy*. يكتنف إحكام الجرعة الصائنة *maintenance dose* إما إنقاص كل جرعة تعطى أو تطويل الزمن بين الجرعات.

لابدّ من الحرس ولا سيما عندما يكون المرضى ناقصي

⁴ مثلاً معطيات المصنعين *manufacturers*، وكتيبات الوصفات واختصاصو المجالات (الدوريات).

- تنقص مُدرات البول الثيازيدية من إفراغ الكالسيوم والأوكسالات في البول وتنقص سرعة تشكل الحَصاة.
- ترتبط فسفات سلولوز الصوديوم (calcisorb) مع الكالسيوم في الأمعاء، تنقص إفراغ الكالسيوم وقد تنفع عند الأشخاص المشكلين للحَصاة الكلسية.
- يكون الألوپورينول allopurinol فعالاً عند الأشخاص ذوي الإفراغ العالي لحمض اليوريك في البول.
- يجب إعطاء سيترات البوتاسيوم potassium citrate الذي يُقلّون البول، للوقاية من تشكل حصيات حمض اليوريك.

المظاهر الفارماكولوجية للتبول

Pharmacological aspects of micturition

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

تتعصب النافِصَة *detrusor*، وهي ألياف ملساء عضلية تؤلف جسم المثانة، على نحو رئيسي بأعصاب لاؤدية استثارية excitatory تسبب تقلص العضلي. إن المصرة الداخلية *internal sphincter*، تركيز للعضلات الملساء في عنق المثانة، تكون منطوية جيداً عند الذكور فقط وتكون وظيفتها الرئيسية الوقاية من الجريان الراجع للمني خلال الدفق *ejaculation*. هذه المصرة غنية بمستقبلات α_1 الأدرينية، ويسبب تفعيلها تقلصاً. ثمة إمداد وفير من مستقبلات الإستروجين في الثلثين القاصيين من الظهارة الإحليلية الأثوية التي تصاب بالتنكس *degenerate* بعد الإياس مسببة فقدان التحكم البولي.

عندما ترتخي النافِصَة وتغلق المصبرات، يحتزن البول؛ يحصل ذلك بتثبيط مركزي للتوتر اللاؤدي المترافق مع ازدياد انعكاسي في نشاط المستقبلات ألفا الأدرينية. يتطلب إفراغ *voiding* المثانة تقلص النافِصَة، المصحوب مع ارتخاء المصبرات. تتناسق هذه الأفعال مع مركز التبول في الجسر *pons*.

الشذوذات الوظيفية

FUNCTIONAL ABNORMALITIES

تتضمن الشذوذات الرئيسية التي تتطلب معالجة ما يلي:

الاعتماد على الاطراح الكلوي وسمية الدواء المتأصلة *toxicity inherent*.

تذكر بأن زمن وصول التركيز الدموي للحالة الثابتة *steady state* (الفصل 7) يعتمد فقط على العمر النصفى للدواء ويصل حوالي 97% من الدواء إلى تركيز حالته الثابتة خلال خمسة أعمار نصفية $5 \times t_{1/2}$. أي إذا تطاول العمر النصفى للدواء بسبب العلة الكلوية، فإن الزمن اللازم للوصول للحالة الثابتة يتطاول أيضاً.

إن مخططات *schemes* تحويل الجرعة الدوائية عند المصابين بمرض كلوي لا تنزع جملة الاختطار المتزايد من التأثيرات الضائرة؛ يجب أن يُرصد مثل هؤلاء المرضى بحرص بالغ خلال مساق *course* المعالجة الدوائية. مثالياً يجب رصد الجرعة بقياس التركيز البلازمي للدواء ذي العلاقة، عندما تكون هذه الخدمة متاحة.

تحصي الكلية Nephrolithiasis

تتسم الحصيات الكلسية من فرط كالسيوم البول، فرط أوكسالات البول أو نقص سيتريك البول. إن فرط كالسيوم البول وفرط أوكسالات البول، يجعلان البول فائق التشبع *super saturated* فيما يتعلق بأملاح الكالسيوم؛ تجعل السيترات *citrate* أوكسالات الكالسيوم أكثر ذوباناً وتثبط ترسيه من محلوله.

كثيراً ما تحدث الحصيات غير الكلسية *noncalcareous stones* بوجود الأحياء الشاطرة لليوريا *urea - splitting* التي تهيئ لحالات تشكل حصيات فُسفات المغنيزيوم أمونيوم (ستروفيتية *struvite*). تتشكل حصيات اليوريات *urate* عندما تكون باهاء البول حمضية ($PH > 5.5$).

التدبير العلاجي *Management*. يجب المحافظة على نتاج بولي يزيد عن 2.5 لتر/يوم عند الأشخاص المشكلين للحصيات الناكسة. هناك بعض المنفعة من تقييد الكالسيوم في النظام الغذائي أو إنقاص مدخول الطعام الغني بالأوكسالات (رواند *rhubarb*، السبانخ، الشاي، الشوكولاتة، الفول السوداني).

depressants. إنَّ الإيمبرامين imipramine والأميتريبتيلين amitriptyline والنورتريبتيلين nortriptylline فعالة، من أجل البوال الليلي nocturnal خصوصاً وفعالة أيضاً في السلس البولي النهاري. ربّما يكون إحصارها اللاودي (المضاد للمسكارين) مسؤولاً جزئياً ولكن الإيمبرامين قد ينفع بتبديله شاكلة نوم المريض.

الإستروجينات Oestrogens. قد تنفع سواء إذا طبقت موضعياً على المهبل أم أخذت من طريق الفم في السلس البولي الناجم عن ضهور الظهارة الإحليلية عند النساء في سنّ الإياس.

الأدوية المحاكية للودي Parasympathomimetic

drugs, مثل البيثانيكول bethanechol، الكرباكرول carbachol والديستيغمين distigmine قد تستعمل لتنبية النافصة عندما تكون المثانة ناقصة التوتر، كما في آفات العصبون العلوي. الديستيغمين، هو مضاد كولنستراز، يُعد مُفضلاً لكن تأثيره غير مستمر، يحتاج أيضاً إلى القثطرة المُتقطعة عندما يكون نقص التوتر مزمنًا.

فرط تنسج البروستات الحميدة

BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH)

كان فرط تنسج البروستات الحميدة أحد المشكلات الشائعة عند الرجال الذين تجاوزوا الخمسين عاماً، كانت تساعد لفترة طويلة من الزمن بالتدخل الجراحي، والتي تعدّ من الأمثلة البارزة للقوانين المختلفة (عادة ما تكون غائبة) التي تطبق في تقييم المقارنة بين المعالجات الجراحية والدوائية. لقد فضل العديد من الرجال تكرار التبول المستمر على العانة، أو سلس البول، أو الانصمام الرئوي الذي ينتظرهم بعد قطع البروستات عبر الاحليل؛ إنَّ الأدوية التي تنجي من هذه المضاعفات قليلة مهما كانت المنافع. يوجد الآن اختيار محدود بين الأساليب الطبية والجراحية، مع أن ذلك لم يقارن مسبقاً أبداً، ولن تكون الأدوية بديلة عن الجراحة إذا حدث احتباس بولي. إنَّ غدة البروستات مزيج من محفظة ونسيج سدوي stromal، غني بمستقبلات ألفا-1 الأدرينية، ونسيج غذّي يقع تحت تأثير الأندروجينات. يكون

• **المثانة اللا مستقرة** أو عدم استقرار النافصة، التي تتميز بتقلصات غير مُنبطة، لامستقرة للنافصة التي قد تكون غير معروفة السبب أو تالية لآفة في العصبون المحرك العلوي أو بسبب انسداد عنق المثانة.

• **نقص نشاط المثانة** أو نقص توترها نتيجة آفة في العصبون المحرك السفلي أو بسبب فرط عمدة المثانة أو كلاهما.

• **خلل وظيفي في مصرة الإحليل** الذي قد ينجم عن أسباب مختلفة تتضمن ضعف العضلات والأربطة حول عنق المثانة ونزول الوصل الإحليلي المثاني والتليف المحيط بالاحليل؛ تكون النتيجة سلس الاجهاد stress incontinence.

• **التبدل الضموري** يصيب الإحليل القاصي عند الإناث.

الأدوية التي تستعمل في تلطيف التبول الشاذ

Drugs that may be used to alleviate abnormal micturition

الأدوية المضادة للمُسكارين Antimuscarinic. مثل أوكسي بوتينين oxybutinin والفلافوكسات Flavoxate، تستعمل لمعالجة تكرار التبول Frequency؛ تزيد هذه الأدوية من سعة المثانة بانقاصها من تقلصات النافصة اللامستقرة. قد يسبب كلا الدوائين جفافاً فمويّاً وتقيماً بالرؤية وقد يورث الزرق glaucoma. يمتلك الأوكسي بوتينين مستوى أعلى من التأثيرات غير المرغوبة الأمر الذي يحدد استعماله؛ يجب أن تقيم الجرعة بعناية، خصوصاً عند المسنين. يمتلك الفلافوكسات تأثيرات جانبية واسعة أقل وكذلك تُعد أقل فعالية. يعدّ البروبيفيرين propiverine، التولترودين tolterodine والتروسييوم trospium أدوية مضادة للمُسكارين أدخلت من أجل تكرار التبول، الإلحاح البولي والسلس البولي. استعمل البروبانثيلين propantheline على نحو واسع سابقاً في السلس البولي ولكن معدل الاستجابة له كان منخفضاً مع وقوع عالٍ للتأثيرات الضائرة؛ يستعمل الآن على نحو رئيسي من أجل معالجة سلس البول عند البالغين. يجب أن تُراجع الحاجة لاستمرار المعالجة الدوائية بمُضاد المُسكارين بعد 6 أشهر.

مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات Trieyelic anti-

يومياً. يبدو تحسن جريان البول بعد 6 أشهر (عندما ينكمش حجم البروستاتة) وقد يصاب حوالي 5 - 10% من المرضى بفقدان الشبق libido. ينقص التركيز المصلي للمستضد النوعي للبروستاتة PSA إلى النصف تقريباً. بينما يعكس ذلك تناقصاً حقيقياً في اختطار سرطان البروستاتة، فإن المرضى الذين يأخذون فيناستيريد أكثر مأمونية بالنظر إلى أن القيم الشاذة للمستضد في النصف العلوي من المجال المعتاد. استعملت الجرعات المنخفضة من الفيناستيريد بنجاح لإيقاف تطور الصلع baldness⁵. تستعمل مضادات الأندروجينات الأخرى مثل ناهضات gonadorelin في معالجة سرطان البروستاتة، لكن يحتاج لإعطائها حقناً مما يجعلها أقل ملاءمة في فرط تنسج البروستاتة الحميدة.

خلل الانتعاض الوظيفي ERECTILE DYSFUNCTION

يصيب خلل الانتعاض الوظيفي (ED)، أكثر من 100 مليون رجل في أرجاء العالم، وهو عدم القدرة على تحصيل الانتعاض القضبي بدرجة كافية أو المحافظة عليه بحيث يسمح بالاتصال الجنسي المقبول، ويتنشر عند حوالي 39% من هؤلاء الرجال فوق عمر 40 عاماً⁶. تتضمن أسبابه العديدة المرض القلبي الوعائي، السكري والاضطرابات الصماوية الأخرى، معاقرة الكحول والمواد الأخرى، والعوامل النفسية (14%). ولما كانت البيئة غير جازمة، فيعتقد بأن المعالجة الدوائية تستبطن 25% من الحالات، ولا سيما مضادات الاكتئاب (مُثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRI والثلاثية الحلقات)، الفينوثيازينات، أسيئات السيروترون، الفيربات، الليفودوبا، محصرات مستقبلية H_2 الهستامينية، الفينيتون، والكربامازيبين، الألبورنيول، الإندوميثاسين، وربما محصرات المستقبل بيتا الأدرينية والمُدرّات البولية الثيازيدية.

يُطلق التهيج الجنسي sexual arousal النواقل العصبية من الخلايا البطانية للقضيب التي تسبب ارتخاء العضلات الملساء

كلاهما، أي مستقبلات ألفا والأندروجينات، أهدافاً للمعالجة الدوائية. ولما كانت المثانة تمتلك بضع مستقبلات ألفا، فربما تستعمل محصرات ألفا-1 الانتقائية دون أن تؤثر على المثانة.

مناهضات المستقبل ألفا الأدرينية Alpha adrenoceptor antagonists. إن البرازوسين Prazosin، الأفلوزوسين Afluzosin، الإندورامين Indormin، التيرازوسين terazosin والدوكسازوسين Doxazosin هي مُحصرات لمستقبل ألفا الأدرينية، مع انتقائية للنمط subtype α_1 . تسبب جميعها زيادة هامة (مقارنة مع الثفل placebo) في التداير الموضوعية objective مثل معدل جريان البول الأعظمي، وتُحرز الأدوية أيضاً تحسناً نصف موضوعي للأعراض semiobjective symptoms. قد تسبب عند الرجال ذوي ضغط الدم السوي، انخفاضاً مهماً في ضغط الدم؛ يمكن أن نحسب انخفاض ضغط الدم مكافأة إضافية (تُقدم معالجة متزامنة حيث تضبط وفقاً لذلك). قد تسبب هذه الأدوية الدوخة والوهن ولو غابت التبدلات الواسمة في الضغط الدموي، قد يكون زكام الأنف nasal stuffiness مشكلة - خصوصاً عند المرضى الذين يطبقون ناهضات ألفا (مثل سُوْدُوْفِينْدِرِين pseudoephedrine) من أجل التهاب الأنف. تُجنب هذه الأحداث الضائرة باستعمال التامسولوزين tamsulosin. هو ناهض انتقائي لصنف المستقبل ألفا $1c$ (α_{1c}) الأدرينية، ولذا لا يحصر مستقبل α_1 الوعائية المسؤولة عن التأثيرات غير المرغوبة الأخرى لمحصرات ألفا الأخرى. تؤخذ جرعة 400 ميكرو غرام كل يوم.

الفيناستيريد Finastide. دواء بديل لمعالجة أعراض البروستاتة وهو مثبط لمختزلة 5- ألفا النمط II ($5\alpha-II$ reductase)، يبط تحول التستوستيرون إلى مُستقلبه الفعّال، الديهيدروتستوستيرون. لا يؤثر الفيناستيريد على التستوستيرون المصلي، أو على معظم الاستجابات غير البروستاتية للتستوستيرون. ينقص حجم البروستاتة بحوالي 20% ويزيد معدلات جريان البول بدرجة شبيهة. تترجم هذه التبدلات إلى منافع سريرية معتدلة فقط. يمتلك الفيناستيريد عمراً نصفياً يعادل 6 ساعات، ويؤخذ قرص واحد فموياً 5 ميلي غرام

⁵ استعملت على نحر متناقص، لمعالجة زئب؛ كثرة الشعر hirsutism عند النساء - Tartagni M et al 2000 Fertility and Sterility 73: 718 - 723.

⁶ Feldman H A et al 1994 Journal of Urology 151: 54 - 61.

الشريانية وترايبق Trabeculae النسيج الناعظ، فتزيد كثيراً من حريان الدم إليه وتسهل الامتلاء السريع لشبه الجيوب sinusoids وتمدد الجسم الكهفي. تصبح الضفيرة الوريدية التي تنزح من القضيب مضغوطة بين شبه الجيوب المتحفلة engorged والمحيط والغلالة البيضاء الثابتة firm tunica albuginea، التي غالباً ما تسبب توقفاً إجمالياً في التدفق الوريدي. يصبح القضيب منتصباً، عندما يكون الضغط داخل الكهفي 100 ملي متر زئبقي. يشكل أكسيد النتريك nitric oxide، الناقل العصبي الرئيسي، الذي يفعل على نحو رئيسي بزيادة أحادي فسفات الغوانوزين الحلقي (cGMP) فيرخي العضلات الملساء الوعائية. يكون نظير الإنزيم فسفودايسترز النمط 5 (PDE 5) فعالاً وانتقائياً في العضلات الملساء للقضيب وينهي فعل cGMP بتحويله إلى الشكل غير الحلقي GMP.

السيلدينافيل sildenafil (فاغرا Viagra) يعدّ مثبطاً عالي الانتقائية للفسفودايسترز النمط 5 (PDE 5) (أكثر بسبعين مرة من نظائر الإنزيمات 1, 2, 3, 4 للفسفودايسترز)، إذ يطيل فعل أحادي فسفات الغوانوزين الحلقي cGMP، ولذا يحدث توسعاً وعائياً وانتصاباً استجابة للتنبيه الجنسي الطبيعي. كان ظهوره كعامل من أجل الانتعاض الوظيفي مثلاً على السرّديّة (مرهبة الاكتشاف بالصدفة) serendipity خلال التطوير الدوائي. لقد طُوّر السيلدينافيل أصلاً لاستطباب آخر ولكن عندما انتهت التجارب السريرية رفض المتطوعون إعادة الفاض من الأقراص لأهم اكتشافوا بأن الدواء منحهم منافع غير متوقعة على حياتهم الجنسية. تبع ذلك تطويره للاستعمال من أجل خلل الانتعاض الوظيفي.

يمتص السيلدينافيل بدرجة جيدة من طريق الفم، يصل لذروته في الدم بعد 30 - 120 دقيقة وعمره النصفى 4 ساعات. يجب أن يؤخذ الدواء قبل الاتصال بساعة واحدة بمجرعة بدئية initial dose 50 ميلي غرام (25 ميلي غرام للمسنين)؛ وقد تؤخذ بعد ذلك جرعة 25 - 100 ميلي غرام بحسب الاستجابة، وتكون الجرعة القصوى 100 ميلي غرام خلال 24 ساعة. قد يؤخر الطعام بدء التأثير ويعدل التأثير.

يعدّ السيلدينافيل فعالاً عند 80% من المصابين بخلل الانتعاض الوظيفي.

إنّ التأثيرات الضائرة قصيرة العمر، ذات علاقة بالجرعة، وتتضمن الصداع، اليبغ، الاحتقان الأنفي وعسرة الهضم. تثبط الجرعات العالية الـ 6 PDE التي تحتاج لها من أجل التبغ الضوئي phototransduction في الشبكية، وقد ذكر بعض المرضى الاضطراب العابر في رؤية الألوان. (يبدو أن المثبط الأكثر تطوراً لمادة PDE5، cialis، Vardenafil، أقل إمكانية في التسبب بإزعاج الرؤية)، وقد ذكرت التقارير بقاء الإنعاض⁷ (القُساَح priapism).

يمنع استعمال السيلدينافيل عند المرضى الذين يتناولون التترات العضوية، إذ يحصر استقلالها وينتج عنها نقص ضغط الدم وخيم وحاد. يجب ألا يستعمل من قبل المصابين حديثاً بالسكتة أو احتشاء عضل القلب، أو الذين يكون ضغط الدم عندهم أقل من 50/90 ميلي متر زئبقي. يعدّ السيلدينافيل ركيزة substrate لنظير الإنزيم 4 CYP3A - P450 (ولدى أقل ركيزة لمادة CYP2C9) التي تعطي نطاقاً للتأثر مع مثبطات هذه الجملة أو محرضاتها. تنتج المثبطات الاستقلابية مثل الأريثروميسين، الساكوينافير saquinavir، الريتونايفر ritonavir (مثبطات البروتياز المستعملة في الإيدز)، والسيمييتدين، ارتفاعاً كبيراً في التركيز البلازمي للسيلدينافيل.

ألبروستاديل Alprostadil هو شكل ثابت من البروستاغلاندينات E1، له قدرة موسعة للأوعية (راجع الفصل 15)، وهو فعال في خلل الانتعاض الوظيفي النفسي المنشأ والناتج الاعتلاكي العصبي. يزيد الألبروستاديل في التدفق الشرياني وينقص التدفق الوريدي بتقلص العضلات الملساء الجسمية corporal التي تسد النزح من الأوردة. يكون مقر الحقن على طول المنظر الظهراني الجانبي للثلث الداني من القضيب، مع تبديل المقرات والجوانب لأجل كل حقنة. ترتبط مدة الانتعاض ودرجته بالجرعة. تقدم المضمومة package المدخلة من المصنّع manufacturer بعض المساعدة

⁷ في علم الأساطير اليوناني، كان بريابوس Priapus إله الخصوبة وراعي البحارة والرعاة.

المرسومة للمريض. تصل الجرعة بالمعايرة إلى حوالي (5 - 20 مكرو غرام) على نحو أولي في العيادة الجراحية للطبيب، تكون الغاية منها استمرار الإنعاط ليس أكثر من ساعة واحدة. يمكن إدخالها أيضاً عبر الإحليل (0.125 - 1 ميلي غرام). يشكل الإنعاط المؤلم التأثير الضائر الأكثر شيوعاً.

بابافيرين papaverine، هو قلواني (مستخلص أصلاً من الأفيون ولكنه خال من الخصائص المخدرة)، مثبط غير نوعي للفُسْفُودِإِسْتِرَاز. هو فعال (حتى 80%) من أجل حلل الانتعاط الوظيفي النفسي والعصبي المنشأ إذ يُجرى الحقن الذاتي في الجسم الكهفي للقضيب قبل مدة قصيرة من الاتصال (قد تزداد النجاعة بإعطاء مُحصر لمستقبل ألفا الأدرينية، الفينيتولامين مثلاً)⁸. (papaveretum)، تنجم أفعاله على نحو رئيسي من محتواه من المورفين، الذي يتم إمداده أحياناً عن طريق الخطأ، للشخص المندهب، أو المصاب بالضائقة والخطر). يجب أن يكون الأطباء الذين يصفون البابافيرين لهذه الغاية جاهزين لمعالجة الحالة الأحيانية من القَسَاح priapism (والذي يعرف بأنه إنعاط يدوم لأكثر من 4 ساعات) بواسطة شفط الجسم الكهفي وحقن ناهض لمستقبل ألفا الأدرينية مثل الميترامينول metaraminol.

أبومورفين Apomorphine، مناهض للدوبامين، يعطى تحت الجلد حقناً. يمكن أن يحدث غثياناً.

الملخص

- لا تتناسب أفعال الأدوية على الكلية بدرجة هامة مع الانتشار المنخفض للاضطرابات الكلوية.
- الكلية هي المقر الرئيسي لفقدان، أو إمكانية فقدان جميع مواد الجسم. من بين وظائفها الدوائية أنها تساعد على نقص فقدان المواد المرغوبة وزيادة فقدان المواد غير المرغوبة.
- تتعرض الكلية أيضاً لازدياد اختطار السمية من المواد الغريبة بسبب التراكيز العالية التي يمكن تحصيلها في اللب الكلوي.
- تعدُّ المُدَرَّات البولية من بين الأدوية المستعملة الأكثر شيوعاً، ربما بسبب الميزات التطورية لاحتباس الصوديوم الذي ترك جمهرة

⁸ Brindley GS 1986 Pilot experiments on the actions of drugs injected into the corpus cavernosum penis. British Journal of Pharmacology 87:495- an account on self-experimental with 17 drugs.

المسنيين بدون آليات مفقدة للملح لكي تلبي الفعالية.

- تُعدُّ مُدَرَّات البول العروية، الفاعلة على الطرف الصاعد للمروية، أكثر فعالية، وتستهمل بصفة رئيسية لمعالجة حالات الوذمة. يفقد البوتاسيوم إضافة للصوديوم.
- تمتلك الثيازيدات، الفاعلة على القطعة القشرية من النبيب، نجاعة مُدرة للصوديوم أخفض، لكن نجاعتها أكبر قليلاً كخافضة لضغط الدم من مُدَرَّات البول العروية. قلماً يكون فقدان البوتاسيوم مشكلة هامة بالثيازيدات، وكذلك تنقص الثيازيدات من فقدان الكالسيوم.
- قد يحدث احتباس البوتاسيوم وحتى فرط بوتاسيوم الدم بالمُدَرَّات المؤقَّرة للبوتاسيوم، التي تحصر نقل الصوديوم في الجزء الأخير من النبيب القاصي، إما مباشرة (مثل أميلوريد) أو بإحصار مُسْتَقْبَلَات الألدوستيرون (سيبرونولاكتون).
- تمتلك الأدوية قدرة قليلة على تبديل وظيفة الترشيح الكلوية، حيث تنقص بفقد الكُيون.
- تُعدُّ ضخامة البروستاتة المرض الرئيسي في المسيل البولي السفلي إذ تستعمل الأدوية لتأخير، أو لاجتباب، الجراحة. تُقَرَّج أعراض ضخامة البروستاتة الحميدة جزئياً إما بإحصار مستقبل ألفا 1- (α1) الأدرينية أو بتثبيط تخليق الديهدروتستوستيرون في البروستاتة.
- تُعدُّ الأدوية فعالة في تفريج خلل الانتعاط الوظيفي ولا سيما السيلدينافيل وهو المثبط العالي النوعية للفُسْفُودِإِسْتِرَاز.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

- Bihl G, Meyers A 2001 Recurrent renal stone disease — advances in pathogenesis and clinical management. Lancet 358: 651-656
- Brater D C 1998 Diuretic therapy. New England Journal of Medicine 339: 387-395
- Dumont L, Mardirosoff C, Tramèr MR 2000 Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative review. British Medical Journal 321: 267-272
- Hackett P H, Roach R C 2001 High-altitude sickness. New England Journal of Medicine 345: 107-114
- Kirby R 1999 Benign prostatic hyperplasia. British Medical Journal 318: 343-344
- Klahr S, Miller S B 1998 Acute oliguria. New England Journal of Medicine 338: 671-675
- Lepore H, Williford W O, Barry M J et al 1996 The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. New England Journal of Medicine 335: 533-539
- Levin E R, Gardiner D G 1998 Natriuretic peptides. New England Journal of Medicine 339: 321-328

Pak C Y C 1998 Kidney stones. *Lancet* 351: 1797–1801
Ralph D, McNicholas T 2000 UK management
guidelines for erectile dysfunction. *British Medical
Journal* 321: 499–503

Lue T F 2000 Erectile dysfunction. *New England
Journal of Medicine* 342: 1802–1813
Morgentaler A 1999 Male impotence. *Lancet* 354:
1713–1718
Orth S R, Ritz E 1998 The nephrotic syndrome. *New
England Journal of Medicine* 338: 1202–1211

Respiratory system

الجهاز التنفسي

إن التقييم السريري لتواتر وشدة السعال في المرض من خلال التسجيل بواسطة ميكروفون Microphone يسمح بتقييم موضوعي لمضادات السعال، على الرغم من التموجات التلقائية الكبيرة. لقد أظهر مثل هذا التسجيل أن تقارير السعال الخاصة بالمرضى لا يُعول عليها في تقديم مقارنة دوائية ذات مصدوقية Valid. تعد تأثيرات الدواء الغُفل في السعال ذات أهمية.

مقرات الفعل العلاجية

SITES OF ACTION FOR TREATMENT

مقرات محيطية Peripheral sites

على الجانب الوارد afferent side من منعكس السعال: من خلال إنقاص مدخول المنبهات من الحلق، الخنجرة، الرغامي، يمتلك الغلاف الجوي الدافئ الرطب moist تأثيراً مطرياً¹ demulcent على البلعوم.

على الجانب الصادر efferent side من منعكس السعال: التدابير التسي تُسهل نزع المفرزات (حالات المُخاط mucolytics، والتزُّح الوَضْعِي Postural drainage) سوف تنقص كمية السعال المحتاج إليها، من خلال زيادة كفاءتها efficiency.

إن مضاد السعال الأفضل من بينها جميعاً هو نزع سبب السعال نفسه، أي معالجة الحالات المستبطنة مثل الربو، التستيل الأنفي الخلفي postnasal drip أو الجزرُ المَعْدِيّ

المُلخَص

- السعال: طَرَز الفعل واستعمال مُضادات السعال
- المنبهات التنفسية: مكانها في المعالجة
- الفاعل بالسطح الرئوي Surfactant
- المعالجة بالأكسجين: استعمالها وأخطارها
- الهيستامين، ومضادات الهيستامين والأرجيات
- الربو القصبي: أنماطه، طَرَز الوقاية منه، العوامل المستعملة في المعالجة واستعمالها في الدرجات مختلفة للوخامة للربو
- العدَاوى infections (راجع الفصل 13)

السعال Cough

ثمة نوعان Sorts من السعال: المفيد وعدم الفائدة. يكون السعال مفيداً عندما يطرد على نحو فعّال المفرزات والمواد الغريبة (الأجنبية) من السيل التنفسي، بمعنى آخر عندما يكون السعال طارداً للبلغم Productive؛ يكون السعال عدم الفائدة (عاطلاً) عندما يكون غير غير طارد للبلغم ودائم. يجب أن يسمح للسعال المفيد ليحقق غايته ولا يكبت إلا عندما يكون منهكاً Exhausting للمريض أو يكون خطيراً، كما في الجراحة العينية. يجب إيقاف السعال المستند عدم الفائدة. يعدُّ الربو، التهاب الأنف والجيوب، الجزر المريئي أو توليفة من الأخيرين معاً من الأسباب المستبطنة الشائعة للسعال المستند. لقد ميَّز التهاب القصبات اليوزيني Eosinophilic حديثاً كسبب هام محتمل؛ يستجيب جيداً للكورتيكوستيرويد استنشاقاً أو فمياً. يجب أن يكتنف الأسلوب الشامل الواضح للسعال المستند الانتباه إلى العوامل المستبطنة.

¹ تسي المطري demulcere باللاتيني التخميف بلطف caress soothingly.

المريء. عند مرضى فرط ضغط الدم والفشل القلبي، تُعد المعالجة بتثبيت الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE السبب الشائع للسعال الجاف.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system

قد تفعل العوامل على:

- المسارات السيماية medullary paths لمنعكس السعال (الأفيونيات Opioids)

- القشرة الدماغية

- المسارات تحت القشرية (الأفيونيات والمهدئات عموماً)

يكون السعال أيضاً تحت تضيق إرادي Voluntary control ويمكن أن يكون قابلاً للتخريض بوساطة عوامل نفسانية المنشأ (مثل القلق بأن لا يسعل عندما يكون فعل السعال من المساوي الاجتماعية، كما هو في أثناء الأجزاء الهادئة من الحفلة الموسيقية) وينقص بالعقل placebo. تُعد مثل هذه الاعتبارات ذات علاقة بالمداواة العملية practical therapeutics.

كبت السعال COUGH SUPPRESSION

مضادات السعال التي تفعل محيطياً

Antitussives that act peripherally

يجب أن يتوقف المدخنون عن التدخين.

عندما ينشأ السعال من الحنجرة، يمكن أن تستعمل الشرابات Syrups، أقراص المص Lozenges التي تسبب غلالة Coat لاصقة ومهدئة مخففة للبلعوم (المطريات)، مثل اللعوق البسيط Linctus (ولاسيما الشراب ذو الأساس السكري). يكون الأطفال الصغار عرضة لابتلاع أقراص المص ولذا يفضل أن يستعمل لديهم الحلوى ذات العود stick.

تعد اللعوقات مُستحضرات مطرية يمكن استعمالها وحدها وكسواغات Vehicles للعوامل المضادة للسعال النوعية الأخرى. لا تعد البنية constitution الدقيقة لمضادات السعال حاسمة Critical كما كان معروفاً لطلاب الطب في عام

1896.

(يعرف العديد منكم ذلك بأن اللعوقات (البسيطة) المستعملة

كانت أكثر ثخانة مما عليه الآن، وربما كانت اللعوقات النخينة أكثر نجاعة. أما السبب الذي جعلها رقيقة فهو الآتسي. اكتشف بأن عدداً كبيراً من الأطفال أتسى إلى الجراحة يشتكي من السعال، وكانوا قد أعطوا اللعوق، لكن بدلاً من استعمالها كدواء، أخذها الأطفال لأمراً مُسنة في سميثفيلد Smithfield، التي أعطتهم بضع بنسات Penny، أخذت اللعوق وصنعت منها فطائر المربي Jam tarts².

عندما ينشأ السعال من أسفل الحنجرة فإن استنشاق ضُبوب الماء water aerosol والبيئة الدافئة غالباً ما تحدث تفريجاً - كذلك استنشاق البخار بالنمط البدائي. غالباً ما يستعمل مركب صبغة³ الجاوي Compound benzoin tincture ليعطي الاستنشاق رائحة علاجية (الاستنشاق العطري aromatic). قد تمتلك هذه المناورة manoeuvre تأثيراً أكثر من العقل بتعزيز إفراز المخاط المُخفّف الذي يعطي غلالة مُحصنة للأغشية المخاطية الملتهبة. البدائل هي استعمال المثول Menthol واليوكالبتوس Eucalyptus.

يمكن تطبيق المخدرات الموضعية في المسالك الهوائية لإحصار مستقبلات السعال المخاطية (بتعديل مستقبلات الشد stretch receptors ونهايات الليف C) مباشرة. بنقص إرذاذ اللغزوكاين، على سبيل المثال، من السعال أثناء التنظير القصبي بالليف البصري Fibreoptic ويكون فعالاً أيضاً في السعال المعند الذي قد يرافق سرطانة القصبات.

مضادات السعال التي تفعل مركزياً

Antitussives that act centrally

تكون الوسائل الأكثر توافقاً هي كبت السعال بعض النظر عن سبب السعال غير حصار مركز السعال السُستائي medullary cough centre نفسه. الأفيونيات، مثل الميثادون Methadone والكوديين Codeine، تعد فعالة جداً على الرغم من أن جزءاً من تأثيرها المضاد للسعال يمكن أن يعكس تأثيرها المهدئ على المراكز العصبية الأعلى؛ مع هذا فإن فاعلية مضاد السعال الأفيوني Opiate تكون بوجه عام ذات ترابط

² Brunton L 1897 Lectures on the action of medicines

Macmillan, London

³ بلسم fiar's.

بأمراض صدرية مثل التليف الكيسي cystic fibrosis وتوسع القصبات لديهم صعوبة بتصفية صدورهم من البلغم اللزج Viscous sputum بالسعال لأن الأهداب القصية تكون غير فعالة. يمكن أن تنفع الأدوية التي تذيب Liquefy المخاط.

حالات المخاط Mucolytics

يملك الكاربوسيسيتين Carbocisteine والميسيسيتين Mecysteine مجموعات السلفهيدريل الحرة التي تفتح روابط ثنائية السلفيد المخاطية وتنقص من لزوجته. تعطى فموياً أو استنشاقياً (أو بالتستيل Instillation) وقد تفيد على نحو رئيسي خصوصاً عندما يكون الإفراز اللزج مشكلة (التليف الكيسي، العناية في فغر الرغامى). قد تسبب حالات المخاط تهيجاً معدياً معوياً وتفاعلاً أرحياً.

يعد استنشاق الماء على شكل ضبوب aerosol (تنفس فوق حوض ساخن)، رخيصاً ومقبولاً، ومعالجة طارئة للبلغم جيدة في توسع القصبات. إن تمويه المريض المصاب بالتحجاف ببساطة يملك تأثيراً نافعاً في خفض لزوجة البلغم.

ألفا دورناز Dornase alfa هو ديوكسي ريبونوكلياز البشري المأشوب المفسفر المرتبط بالغليكوزيل. يعطى يومياً استنشاقاً من محلول إرذاذي nebulised يحتوي 2500 وحدة (2.5 ميلي غرام). له قيمة معتدلة فقط عند المصابين بالتليف الكيسي الذين لديهم عيب جيني genetic defect في نقل الكلوريد فيسبب بلغمًا لزجاً بصفة خاصة. إن حصر المسالك الهوائية، بالإضافة إلى البلغم نفسه، يشكل فخاً trap للعوامل المرضية ويؤدي انحلال العدلات الغازية invading neutrophils إلى مستويات كبيرة من DNA الحر واللزج جداً ضمن مسالك CF الهوائية.

اختيار الأدوية لمعالجة السعال

لابد من وجود فكرة صافية (Clear) حول المشكلة المستبطنة قبل البدء بأي معالجة. يكون الأسلوب approach في السعال الذي ينجم عن التستيل الأنفي الخلفي على سبيل المثال مختلفاً عن السعال الذي ينجم عن التهاب الجيوب المزمن أو عن السعال في التهاب القصبات المزمن.

ضعيف مع فاعليتها المسببة لإخماد التنفس. ثمة أهداف غير أفهونة أيضاً حيث أن الديكستروميترافان Dextrome-thorphan (المصاوغ الأيمن d-Isomer ليفورفانول Levorphanol المضاهي للكودين) والفولكودين Pholcodeine يمتلكان تأثيراً مضاداً للسعال لا يمكن إحصاره بالنالكسون Naloxone. ليس لهذه الأفيونيات أيضاً تأثيرات هامة مسكنة أو مُخمدة تنفسية بالجرعات المطلوبة من أجل فعلها المضاد للسعال مؤكدة بذلك على عدم اكتشاف المستقبلات الأفيونية. عادة ما تُصاغ الأفيونيات على شكل لعوقات Linctuses لاستعمالها كمضادة للسعال. إن قرار استعمال أي من هذه العوامل يعتمد كثيراً على التهذئة والتسكين التي قد تكون أفعلاً مفيدة للعوق. قد يُفضل لعوق الميثادون والديامورفين عند المصابين بسرطانة قصبات متقدمة. على نحو متباين، لا يملك الفولكودين Pholcodeine فعلاً مهدئاً أو مسبباً للإدمان، يُضمن كثيراً في اللعوقات المتاحة دون وصفة Over-the-counter.

تنقص التهذئة عموماً من حساسية منعكس السعال. إذ تستطيع مضادات الهيستامين المهدئة القديمة، مثل ثنائي فينيل هيدرامين Diphenylhydramine، أن تكبت السعال بأفعال لا تتعلق بمستقبله H₁ - الهيستامينية؛ غالباً ما تسبب الجرعات المطلوبة نعاساً شديداً لذلك يُعد التوليف مع الأدوية الأخرى مثل الفولكودين Pholcodeine والديكستروميترافان شائعاً كعلاجات للسعال المتاحة دون وصفة.

حالات المخاط وطارادات البلغم

MUCOLYTICS AND EXPECTORANTS

ينتج على نحو طبيعي 100 ميلي لتر من السوائل من السبيل التنفسي يومياً ويبلغ معظمها. يتألف معظم المخاط التنفسي من الماء وتنجم خصائصه المخاطية عن البروتينات السكرية المرتبطة المتصلبة cross-linked مع بعضها بروابط ثنائية السلفيد disulphide bonds. قد ينتج في الحالات المرضية الكثير من المخاط؛ إن نضح exudates بروتينات البلازما التي ترتبط مع البروتينات السكرية وتشكل بلمرات Polymers كبيرة تجعل المخاط أكثر لزوجة. إن المصابين

critical، فلا بدّ من معرفة المكونات ingredients الفعّالة، لأن بعضها يحتوي مضاداً مُسكارينياً، مضاداً هستامينياً أو الفينيلبروبانولامين Phenylpropanolamines (الذي قد يناهض خافضات ضغط الدم). إن استعمال الغليسيرول glycerol أو الشراب Syrup كمستحضر مُطرٍ للسعال، أو اللعوق البسيطة (حمض الليمون citric acid) قد يكون مبرراً. إن الأساس المنطقي للعَوَقَات المركبة (ديكستروميترفان، سُودُوإِفِيدِرِين، تريبروليدين Triprolidine) مشكوك فيه.

المُنْبِهَات التَّنَفُّسِيَّة Respiratory stimulants

إن الأدوية المستعملة (المنعشات analeptics) هي منبهات للجهاز العصبي المركزي وتكون جرعتها العلاجية قريبة من الجرعة التي تسبب الاختلاجات. لذا يجب أن تستعمل بحرص شديد.

دوكسابرام Doxapram يزيد من سرعة التنفس وعمقه بتنبية مراكز التنفس السيسائية على نحو مباشر وانعكاسي من خلال الجسم السباتي carotid body. يعطى تسريباً وريدياً مستمراً 1.5 - 4 ميلي غرام/ دقيقة بحسب استحابة المريض. قد يمثل السعال وتشنج الحنجرة اللذان يتطوران بعد استعماله عودة الاستجابات المُحصنة الطبيعية. تتضمن التأثيرات الضائرة التسلسل، النفضان، الحكّة، القيء، البغ وضطراب النظم القلبي، وتسبب عند المريض كذلك الشعور بالمعانة من الدفء المجانسي Perincal؛ قد ترفع الجرعات العالية ضغط الدم.

الأمينوفيلين Aminophylline (مركب من الثيوفيلين والإيديتات EDTA) إضافة إلى أفعاله الأخرى هو منه تنفسي (راجع ما سيأتي) وقد يعطى تسريباً وريدياً بطيئاً (300 ميلي غرام خلال ست ساعات).

الاستعمالات USES

تمتلك المنبهات التنفسية دوراً منقوصاً في التدبير العلاجي لفشل التهوية الحاد، مع توافر الطرق الميكانيكية لمساعدة التنفس. تتضمن الأوضاع التي لا تزال تقابل بالمنبهات

• الكبت البسيط للسعال عديم الفائدة Simple suppression of useless cough

يمكن استعمال الكوديين، الفولكوديين، الديكستروميترفان، الميثادون واللعوق Linctuses بجرعات كبيرة، غير متكررة. عند الأطفال، غالباً ما يكون السعال مفيداً وتكون التهذنة الليلية ذات فعالية وتريح أكثر من الكوديين. تعدّ مضادات الهيستامين المهدئة ملائمة (مثل بروميثازون Promethazine)، مع أن ثخانة البلغم قد تكون من المساوئ. في الشاهوق (السعال الديكي whooping cough)، يمكن تجربة استعمال الكوديين والأترابين والمثونترات methonitrate.

• زيادة الإفراز القسبي قليلاً وتميع البلغم To increase bronchial secretion slightly and to liquefy what is there

قد يقدم ضبوب الماء مع المنثول والجاوي استنشاقاً أو بدونهما، أو المنثول واليوكاليبتوس ارتياحاً غير مؤدٍ.

ربما يفيد الكربوسيمتين أحياناً أو أي حال آخر للمخاط فموياً. تعدّ المستحضرات التي تحتوي أي دواء يمتلك فعلاً مضاداً للمُسكارين غير مرغوبة لأنها تسبب ثخانة الإفراز القسبي. يجفف استنشاق الأكسجين الإفرازات، يجعلها أكثر لزوجة؛ يجب أن يكون الأكسجين فقاعياً bubbled عبر الماء وقد يحتاج المرضى الموضوعين على الأكسجين اتخاذ تدابير لتميع البلغم.

• السعال الناشئ من ناحية البلعومي Cough originating in the pharyngeal region

تعدّ الحلويات اللاصقة Glutinous sweets أو أقراص المص (المطريات) التي تتضمن كابيت للسعال أو التي لا تتضمنه عندما تستعمل على نحو ملائم، مفيدة.

طارادات البلغم Expectorants

يُقال أنّها تشجع السعال طارد البلغم بزيادة حجم المفرزات القصصية؛ لكن البنية السريرية التي تدعم ذلك قليلة، ولذا فقد لا يكون لها قيمة أكثر من الغفل. تتضمن هذه المجموعات المنصل squil، الغايفينيسين guaiphenesin، عرق الذهب Ipecacuanha، كريوزوت Creosotes والزيت الطيارة Volatile oils.

خلطات (مزيج) السعال Cough mixture

يمتلى كتيب الوصفات formularly بتواليف من مضادات السعال، طارادات البلغم، حالات المخاط، موسعات القصبات والمهدئات. على الرغم من أن الاختيار لا يكون حاسماً

التنفسية ما يلي:

فشل إنتاج الفاعل بالسطح الطبيعي في متلازمة الضائقة التنفسية (RDS)، التي تحدث عند الوليد. تتوافر الآن شحوم فسفورية تخليقية من أجل التستيل داخل الرغامي لتفعل كعوامل فاعلة بالسطح ومنها: بالميتات كولفوسيرل colfosceril paltmitate، ألفابوراكتانت poractant alfa، بيراكثانت beractant. يجب تخزين هذه العوامل وهي باردة، وأن تتبع تعليمات المصنّع بعناية لأنه منذ وصولها إلى حرارة الجسم فإن خصائصها الكيميائية الفيزيولوجية تتبدل بسرعة. أما وظيفتها فهي تغطية سطوح الأسناخ والمحافظة على سالبيتها Patency، وإعطائها للولدان الخدج المصابين بمتلازمة الضائقة التنفسية، يعد جزءاً أساسياً لإنقاذ معدل الوفيات والمضاعفات المديدة لهذه الحالة.

المعالجة بالأكسجين Oxygen therapy

يجب أن يوصف الأكسجين في المعالجة بالحرص نفسه الذي يوصف فيه أي دواء؛ يجب أن تحدد الغاية جيداً ويجب أن تراقب تأثيراتها بموضوعية objectively.

أما الاستطباب المطلق للإمداد بالهواء الاستنشاقي فهو عدم كفاية الأكسجة النسيجية inadequate tissue oxygenation. قد تكون العلامات السريرية غير دقيقة، لذا يجب أن تقاس غازات الدم الشرياني عند الشك. يمكن افتراض وجود نقص التأكسج النسيجي عندما ينخفض PaO_2 لأقل من kPa 6.7 (50 ميلي متر زئبق) عند مريض طبيعي سابقاً وهو الآن مصاب بمرض حاد، مثل احتشاء عضل القلب، الاضطراب الرئوي الحاد، فرط جرعة الدواء، الرضح العضلي الهيكلي أو رضح الرأس. يمكن عند المصاب بنقص تأكسج مزمن chronically hypoxic المحافظة على التأكسج النسيجي الكافي عندما يكون PaO_2 أقل من kPa 6.7 بالتلازم المعاوز الذي يتضمن ازدياد كتلة الكرية الحمراء وتبديل ميزات ترابط الهيموغلوبين مع الأكسجين. تستعمل المعالجة بالأكسجين كما يلي:

- المعالجة بالأكسجين العالي التركيز high concentration oxygen therapy تدخر للحالة التي يكون فيها PaO_2

- السُّورَات exacerbations الحادة لمرض الرئة المزمن مع فرط ثنائي أوكسيد الكربون في الدم Hypercapnia، والتعاس مع عدم المقدرة على السعال، أو تحمل تراكيز منخفضة (24%) من الأكسجين المستنشق (يحتوي الهواء 21% O_2). يمكن أن يثير المنبه التنفسي المريض بما يكفي ساعاً بمعالجة فيزيائية فعالة تستطيع، بتنبية التنفس، تحسين التوافق بين التهوية-الإرواء. يمكن أن يستعمل كندبير قصير الأمد مع مساعدة التهوية بدون تنبيب الرغامي⁴ (BIPAP)، وبذلك تُوفر زمناً للمعالجة الكيميائية لضبط العدوى واجتناب تنبيب الرغامي الكامل والتهوية الميكانيكية.
- انقطاع النفس عند الخدج؛ قد ينفع الأمينوفيلين والكافيين في بعض الحالات.

اجتنب المنبهات التنفسية عند المصابين بالصرع (اختطار الاختلاجات). تتضمن موانع الاستعمال النسبية الأخرى مرض القلب الإقفاري، الربو الحاد والوخيم ("الحالة الربوية")، فرط ضغط الدم الرخيم والتسمم الدرقي.

الأبخرة المهيجة، المستنشقة، تمتلك تأثيراً منعشاً عصبياً في الإغماء خصوصاً إذا كان نفسي المنشأ، كما في محلول الأمونيا العطري (Sal volatile). فهي دون شك تستذكر أحياناً خروج وهروب الأرواح إلى عطاها المخصوصة⁵.

الفاعل بالسطح الرئوي

Pulmonary surfactant

تنتج جملة الفاعل بالسطح الداخلي المنشأ توتراً سطحياً منخفضاً ثابتاً في الأسناخ، فتقي من الوَهْط collapse. يحدث

⁴ ضغط إيجابي في المسلك الهوائي ثنائي المستوى: يعطى الهواء (الغني بالأكسجين 24% أو 28% عند الضرورة) عبر قناع وجهي مناسب مغلق، بضغط إيجابي 14 - 18 سنتسي متر من الماء لدعم الشهيق، ثم بضغط 4 سنتسي متر من الماء خلال الزفير ليساعد على صيانة سالكية المسالك الهوائية الصغيرة في الأسناخ.

⁵ Thomas Sydenham, 1624 - 89. He was referred to as the English Hippocrates due to his classic description of diseases.

اختصاصي الفارماكولوجيا والأطباء. يوجد في معظم أنسجة الجسم بشكل مرتبط عاطل، ويوجد على نحو سائد ضمن نسيج الخلايا البدينة، ويطلق الهيستامين الحر الفعال فارماكولوجياً استجابة للتنبه مثل الرضح الفيزيائي أو التفعيل بتوسط IgE. يمكن لعدة مواد كيميائية أيضاً أن تطلق الهيستامين. لا تمتلك أكثر هذه المواد قوة (الإنزيمات الحالة للبروتين وزعاف الحية snake venoms) مكاناً في المداواة، لكن عدداً من الأدوية المفيدة، مثل دي - توبوكورارين d-tubocurarine والمورفين وحتى بعض مضادات الهيستامين، تسبب إطلاقاً للهيستامين. عادةً ما يكون التأثير التأفاني anaphylactoid (المعتمد على IgE مثلاً) خفيفاً سريرياً ويسبب نقصاً عابراً في ضغط الدم أو تفاعلات جلدية موضعية؛ لكن قد يحدث تشنج قصبي هام عند المصابين بالربو.

تستوحى الوظائف الفيزيولوجية للهيستامين من خلال توزيعه في الجسم.

- في ظواهر epithelia الجسم (الأمعاء، السيل التنفسي وفي الجلد) يُطلق استجابة للغزو بمواد أجنبية.
- في الغدد (الغدة، الأمعاء، اللعابية، الدرقية)، يتواسط جزءاً من عملية الإفراز الطبيعية.
- في معظم الخلايا القريبة من الأوعية الدموية يقوم بدور في تنظيم دوران الأوعية الدقيقة.

يفعل الهيستامين كهرومون موضعي (autocoid) بطريقة شبيهة للسيروتونين أو البروستاغلاندينات، فهو مثلاً يفعل مباشرة ضمن الجوار Vicinity من مكان إطلاقه. في سياق الإفراز المعدي، على سبيل المثال، يسبب تنبيه المستقبلات الخلوية التي تحتوي الهيستامين إطلاقاً للهيستامين الذي يفعل بدوره على مستقبلات الخلايا الجدارية Parietal cells التي تُعزز عندئذ أيونات الهيدروجين (راجع الإفراز المعدي فصل 31).

الأفعال Actions. إن أفعال الهيستامين الهامة سريرياً هي على:

العضلات الملساء. يسبب الهيستامين عموماً تقلص

منخفضاً ومرتافقاً مع PaCO_2 طبيعي أو منخفض (النمط I من الفشل التنفسي)، كما في: الانصمام الرئوي، الالتهاب الرئوي، الوذمة الرئوية، احتشاء عضل القلب، وعند الفتيان المصابين بالربو الوعيم الحاد. قد تستعمل تراكيز أكسجين تصل حتى 100% لفترات قصيرة، عندما يكون ثمة اختطار لتحريض نقص التهوية واحتباس CO_2 قليلاً.

- المعالجة بالأكسجين المنخفض التركيز low concentration oxygen therapy تُؤخر من أجل الحالة المنخفضة من PaO_2 التي تشارك مع ارتفاع PaCO_2 (النمط II من الفشل)، تشاهد على نحو غمطي خلال سَوَرَات الداء الرئوي المُسد المزمن COPD. يتنبه التنفس بارتفاع PaCO_2 ولكن هذا التحكم يكون قليلاً blunted عند المصابين بالفرط المزمن لثنائي أوكسيد الكربون في الدم الذين يكون لديهم السوق drive التنفسي آتياً من نقص التأكسج. إن ارتفاع PaO_2 عند هؤلاء المرضى بإعطائهم تراكيز مرتفعة من الأكسجين ينزع منهم تنبيه التهوية، يبالغ في احتباس CO_2 وقد يسبب حُمَاض تنفسي ممت. إن الغرض من المعالجة عند مثل هؤلاء المرضى تقديم الأكسجين الكافي فقط ليخفف نقص التأكسج دون أن يبالغ في فرط ثنائي أوكسيد الكربون في الدم والحُمَاض التنفسي؛ يجب أن لا يزيد في الحالة الطبيعية تركيز الأكسجين المستنشق عن 28% وأحياناً قد يكون 24% كافياً.

- المعالجة بالأكسجين المنزلية المديدة المستمرة (LTOT) Domiciliary oxygen therapy تعطى للمرضى المصابين بنقص تأكسج مستلزم والمصابين بالقلب الرئوي الناجم عن الداء الرئوي المُسد المزمن (راجع ما سيأتي). يقدم الأكسجين للمرضى بواسطة جهاز تركيز الأكسجين (Oxygen concentrator). تشير البينة من تجربة سريرية بأن أخذ الأكسجين أكثر من 15 ساعة يومياً يحسّن البقية.

الهيستامين ومضادات الهيستامين والأرجيات

Histamines, antihistamines and allergies

الهيستامين هو أمين طبيعي الظهور أدهش fascinated

العضلات الملساء (ما عدا الشريينات arterioles، لكن تتضمن الشرايين الأكبر). يكون تنبيهه للرحم عند المرأة غير هام. قد تُحرّض نوبة تشنج قسبي سريعة عند الأشخاص الذين لديهم أرجية، ولاسيما الربو.

الأوعية الدموية. تتوسع الشريينات، ونتيجة ذلك ينخفض ضغط الدم. يكون هذا الفعل، مقابل تقلص الشرايين الأكبر، ناجماً جزئياً عن إطلاق أكسيد النتريك NO من البطانة الوعائية للشريينات استجابة لتفعيل مُستقبلات الهيستامين. تزداد أيضاً نفوذية الشعيرات capillary، ولاسيما الأوردة خلف الشعيرات، مسببة الوذمة. تتمثل هذه التأثيرات على الشريينات والشعيرات بمكونات البينغ *flush* والانتبار *wheel* من الاستجابة الثلاثية التي وصفت من قبل توماس لويس⁶ Thomas lewis. يشكل الجزء الثالث، الوميح *flare*، هو توسع الشريينات الناجم عن منعكس محواري مطلقاً البيبتيدات العصبية من نهايات الليف C-.

- بإحصار ربط الهيستامين إلى مقرّ فعله (المُسْتَقْبَلَات)، يستعمل مثلاً المناهضات التنافسية للمستقبلات H_1 و H_2 .
- **بالوقاية من إطلاق الهيستامين** من خلايا التخزين؛ تستطيع القشرانيات السكرية وكروموجليكات الصوديوم كبت إطلاق IgE المحرض من الخلايا البدنية. تمتلك ناهضات بيتا-2 (β_2) تأثيراً مشابهاً.

لقد أدخلت في البداية الأدوية التي تحصر تنافسياً مستقبلات H_1 الهيستامينية وسميت تقليدياً "مضادات الهيستامين *antihistamines*" إنها تثبّط على نحو فعال مكونات الاستجابة الثلاثية وتقي جزئياً من تأثير الهيستامين المنقص لضغط الدم، لكن لا تؤثر على الإفراز المعدي المحرّض بالهيستامين. لقد كانت الطريقة المعيارية لاحتبار قدرة المريض على إفراز الحمض المعدي هي حقن الهيستامين بعد إعطائه جرعة كبيرة بدئية من مضاد الهيستامين الاعتيادي (مستقبل H_1) لتحصر التأثيرات الأخرى (غير المرغوبة) للحقن. لقد أدى البحث عن أدوية تستطيع إحصار الإفراز المعدي المحرض بالهيستامين (راجع الفصل 31) إلى اكتشاف مستقبل H_2 . واستنسخت *cloned* الآن مستقبل ثالثة (مستقبل H_3) لكن أهميتها السريرية غير محددة. في الخلاصة:

- مستقبل H_1 : تتواسط الوذمة والتأثيرات الوعائية للهيستامين (راجع ما سبق).
- مستقبل H_2 : تتواسط التأثير على الإفراز المعدي.

لذا تصنف مناهضات الهيستامين كآلآسي:

- مناهضات مستقبل H_1 الهيستامينية (راجع الوصف التالي).
- مناهضات مستقبل H_2 الهيستامينية: Ranitidine, Nizatidine, Famotidine, Cimetidine (راجع الفصل 31).

الجلد. يسبب الهيستامين المنطلق في الجلد حكة *itch*.

الإفراز المعدي. يزيد الهيستامين محتويات العصارات المعدية من الحمض والبسين. يمكن أن يستبق ذلك بالأفعال التي سبق ذكرها، بالصدمة التأقانية، التي قد تكون ناجمة في جزء كبير منها عن إطلاق الهيستامين، تتميز بوهط دوراني وتَضَيّق قَسَبِيّ. يعُدُّ الأدرينالين الدِّرياق antidote السريع الفعّالية (إيبينفرين) (راجع ما سيأتي)، وقد تعطى مضادات H_1 الهيستامينية أيضاً.

الاستقلاب. يتشكل الهيستامين من الحمض الأميني الهستيدين Histidine ويتعطل معظمه بنزع الأمين *deamination* والمثيلة *methylation*. على نحو شائع كما في الهرمونات الموضعية الأخرى، تُعد هذه العملية سريعة جداً.

مناهضات مُسْتَقْبَلَة H_1 و H_2 الهيستامينية
HISTAMINE - H_1 AND H_2 - RECEPTOR ANTAGONISTS

يمكن أن تُعاكس تأثيرات الهيستامين بثلاث طرق:

- باستعمال دواء ذي تأثيرات معاكسة، فمثلاً يضيق

⁶ Lewis T et al 1924 Heart 11:209

مناهضات مستقبلية H_1^- الهستامينية

HISTAMINE H_1^- RECEPTOR ANTAGONISTS

إن مصطلح مضاد الهستامين غير مقبول لأن مناهضات الجيل الأول القديمة (راجع ما سيأتي) تُظهر غالباً فعالية حصر ضد المستقبلات المُسكارينية، وضد السيروتونين والمستقبلات ألفا الأدرينية. تعدّ هذه الملامح من المساوئ عندما تستعمل مضادات H_1^- الهستامينية لمناهضة تأثيرات الهستامين النوعية، من أجل الأرجية مثلاً. لذا فإن ظهور مناهضات H_1^- الجيل الثاني التي كانت أكثر انتقائية لمستقبلات H_1^- وخالية من التأثيرات المضادة للمُسكارين والتأثيرات المهدئة (راجع ما سيأتي) يعدّ تقدماً هاماً. يمكن مناقشتها مع بعضها.

الأفعال Actions. تُعاكس مضادات المستقبلية H_1^- الهستامينية، بدرجات مختلفة، التأثيرات المحررة للهستامين. تثبط بقوة جميع مكونات الاستجابة الثلاثية (تأثير المستقبلية H_1^- النقية)، لكنها تحصر جزئياً التأثير الخافض لضغط الدم للجرعة العالية من الهستامين (تأثير مختلط للمستقبلية H_1 و H_2). ولقد أهمل استعمالها في الربو، إذ إنّ الوسائط غير الهستامينية، مثل السيستينيل ليكوتروينات cysteinyl-leukotrienes، هي من المضيقات constrictors السائدة. تعدّ مضادات H_1^- الهستامينية مثبطات قابلة للتغلب surmountable تنافس فعل الهستامين. إنّ مضادات H_1 الهستامينية أكثر فعالية إذا استعملت قبل تحرر الهستامين. يمكن تحصيل معاكسة تأثيرات الهستامين بعد إطلاقه بسهولة أكبر بمناهضته فيزيولوجياً بالأدرينالين (أبينفرين)، الذي يستعمل كخط علاجي أولي في التفاعلات الأرجية المهددة للحياة.

يُسبب الجيل الأول القديم من مضادات H_1 الهستامينية الثعاس drowsiness ويجب تحذير المرضى من ذلك، كما في قيادة السيارة وتشغيل الماكينات، والتأثيرات المُضافة مع الكحول. على نحو تناقضي، يسيء لتنبه الجهاز العصبي المركزي في صرع الغيبوبة (الصرع الصغير) بالجرعات العلاجية، ويتبع فرط جرعة مضادات الهستامين حدوث النوبات الصرعية. يتفدّ الجيل الثاني الجديد من مضادات

H_1^- الهستامين على نحو قليل عبر الحاجز الدموي الدماغي ويكون حالياً تقريباً من هذه التأثيرات. تعدّ أحياناً التأثيرات المضادة للمُسكارين للجيل الأول من مضادات H_1^- الهستامينية من الميزات العلاجية في الباركنسونية وداء الحركة. **الحرائك الدوائية Pharmacokinetics.** تؤخذ مضادات H_1^- فموياً وتمتص بسهولة. ويستقلب معظمها في الكبد. قد يكون إفراغها في لبن الثدي كافياً ليسبب التهدة عند الرضع. عادة ما تعطى عن طريق الفم ويمكن أن تعطى عضلياً ووريدياً.

الاستعمالات Uses. تستعمل مضادات H_1 الهستامينية للتفريج الأعراضية للأرجية كما في حمى الكلا والشرى (راجع ما سيأتي). تمتلك مضادات H_1^- الهستامينية نجاعة علاجية متشابهة كثيراً.

مُضَادَاتُ مُسْتَقْبَلَةِ H_1^- الهستامينية الفردية

INDIVIDUAL H_1^- RECEPTOR ANTHISTAMINES

الجيل الثاني غير المهدئ

Nonsedative second-generation

إنّ هذه الأدوية الجديدة ذات انتقائية نسبية لأجل مستقبلات H_1^- الهستامينية، تدخل الدماغ بسهولة أقل من مضادات الهستامين المبكرة earlier (الأسبق) وتقصصها التأثيرات الجانبية المضادة للمُسكارين. تتجلى الفروق الرئيسية في مدة فعلها.

الستيريزين Cetirzine (عمره النصفى 7 ساعات)، **اللوراتادين Loratadine** (عمره النصفى 15 ساعة) و**الترفينادين terfenadine** (عمره النصفى 20 ساعة) تُعدّ فعالة عند أخذها مرة واحدة يومياً وملائمة للاستعمال العام. **أكريفاستين Acrivastine** (عمره النصفى 2 ساعة) ذو فعل قصير لذا يفضل ادخاره للمعالجة المتقطعة intermittent therapy، فعلى سبيل المثال عندما تحدث أعراض احتراقية عند مريض يستعمل معالجة موضعية في حمى الكلا. تتضمن مضادات الهستامين الأخرى غير المهدئة ما يلي: levomezolastine، tirazine، fexofenadine، desloratadine.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يستطيع الترفينادين

الوحيد الذي يسبب الأعراض، إذ تكتنف العديد من الوسائط الكيميائية الأخرى أيضاً، مثل الليكوترينات Leukotrienes والبروستاغلاندينات. لذا فإن فائدة مضادات مُستقبلة H_1 - الهيستامينية في الحالات الأرجية متغيرة، اعتماداً على المدى الذي يسببه الهيستامين من تظاهرات سريرية بدلاً من الوسائط الأخرى.

حمى الكلا Hay fever. إذا كانت الأعراض مُحددة بالتهاب الأنف، تطبق موضعياً القشرانيات السكرية glucocorticoid (بيكلوميثازون، بيتاميثازون، بوديزونيد bud-esonide، فلونيسوليد flunisolide أو تريامسينولون)، أو الالبراتروبيوم Ipratropium، أو كروموجلبيكات الصوديوم كبخاخ أو نفخات insufflation غالباً ما تكون كل ما هو مطلوب. تستجيب الأعراض العينية وحدها لقطرات كروموجلبيكات الصوديوم Sodium cromoglicate. عندما تحدث الأعراض الأنفية والعينية، أو عندما توجد كذلك الحكة في الحنك والأذنين، فيوصى باستعمال مضادات H_1 - الهيستامينية غير المهدئة مجموعياً. إن مضيقات الأوعية المحاكية للودي مثل الإيفيدرين ephedrine، فعالة فوراً إذا طبقت موضعياً، لكن يحدث تورم ارتدادي rebound swelling في الغشاء المخاطي الأنفي عند إيقاف الدواء. قلما يرر استعمال القشرانيات السكرية مثل البريدنيزولون prednisolone عند المصابين بدرجة وخيمة إذ تقدم تفريجاً لفترة قصيرة كما في الامتحانات⁷ الأكاديمية.

إنقاص التحسس Hyposensitisation. إن الحقن تحت الجلد المتدرج مع زيادة الكميات من العشب grass وخلصات طلع الأشجار tree pollen extracts يعد خياراً من أجل حمى الكلا الأرجية الفصلية seasonal allergic الناجمة عن غبار الطلع (التي لا تستجيب للأدوية المضادة

terfenadine أن يطيل فاصلة QTc على سطح مخطط كهربية القلب ECG. ربما يحدث هذا عندما تزداد الجرعة الموصى بها أو عندما يعطى الدواء مع مواد تحصر الاستقلاب الكبدي. إذ تعتمد على الشكل المتماثل فقط isoform، أي 3A4 من السيتوكروم P450، تتضمن الأدوية المسببة الأريثروميسين، الكيتوكونازول، وحتى عصير فاكهة الكريب grapefruit juice. يعد الفيكسوفينادين fexofenadine مستقبلاً فعالاً للترفينادين ويبدو أنه مأمون من هذه الناحية.

عوامل الجيل الأول المهدئة

Sedative first – generation agents

الكلورفينيرامين Chlorpheniramine (عمره النصفى 20 ساعة) يُعد فعالاً عندما يكون الشرى سائداً، ويكون فعله المهدئ عندئذ مفيداً.

ثنائي فينيل هيدرامين diphenhydramine (عمره النصفى 32 ساعة) يعد مهدئاً قوياً وله تأثيرات مضادة للمسكارين، يستعمل أيضاً في الباركنسونية وداء الحركة.

بروميثازين Promethazine (عمره النصفى 12 ساعة) يستعمل كمهدئ قوي وكمثوم عند البالغين والأطفال.

أليممازين Alimemazine، والأزاتادين Azatadine، والبرومفينيرامين Prompheniramine، والكليماستين Clemaistine، والسيبروهيبتادين Cyproheptadine، وثنائي فينيل البيرالين Diphenylpyraline، والدوكسيلامين Doxylamine، والهيدروكسيزين Hydroxyzine والتريريوليدين Triprolidine تُعد جميعها عوامل متشابهة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تتضمن فضلاً عن التهدة: الدوار، التعب، النرق، الأرق، الرُعاش، والتأثيرات المضادة للمسكارين، مثل جفاف الفم، تشوش الرئوية والانزعاج المعدي المعوي. وقد يحدث التهاب الجلد، فقد الكريات الحبية. ينجم عن التسمم الوخيم بفرط الجرعة السبات وأحياناً الاختلاجات.

التدبير العلاجي الدوائي لبعض حالات الأرجية

DRUG MANAGEMENT OF SOME ALLERGIC STATES

يطلق الهيستامين في بعض الحالات الأرجية، لكنه ليس

⁷ أعطي رجل مصاب بحمى الكلا الوخيمة حقنة مُدخرية depot injection على الأقل من الكورتيكوسترويد كل عام لمدة 11 عاماً وتطور لديه نخر انعدام الأوعية avascular necrosis في رأسي الفخذين، يعدّ التعرض للكورتيكوسترويد مُضاعفة غير شائعة ولكنها وخيمة. Nasser S M S. Ewan P W 2001 British Medical Journal 322: 1589

للأرجية)، وكذلك الخلاصات المستأرجة من النحل *bee* والزنبرور *wasp* عند الأشخاص المعرضين لأرجية هذه السموم *venoms* (قد يكون التعرض مُهدداً للحياة). يجب إتاحة تسهيلات الإنعاش القلبي الرئوي العاجل إذا كان هناك اختطار من التأق *anaphylaxis*.

الشرى *Urticaria*، راجع الفصل 8

الصدمة التأقانية *Anaphylactic shock*، راجع الفصل 8

الربو القصبي Bronchial asthma

يصيب الربو حوالي 10 - 15% من سكان المملكة المتحدة. وهذا الوقوع بازدياد.

بعض الفيزيولوجيا SOME PATHOPHYSIOLOGY

تصبح القصبات مُفرطة التفاعلية *hyperreactivity* نتيجة استدامة العملية الالتهابية استجابة لعدد من المنبهات التي تتضمن عوامل بيولوجية، مثل المستأرجات *allergens*، الفيروسات والمواد الكيميائية البيئية مثل الأوزون *ozone* وغلوتار الألدheid *glutaraldehyde*. تتحرر الوسائط *mediators* الالتهابية من الخلايا الالتهابية، الـ *eosinophils*، العدلات، الوحيدات والبلاعم. يسبب إنحجاز بعض الوسائط مثل الهيستامين وإطلاقها تفاعلاً قصيباً فورياً. تتشكل الوسائط الأخرى بعد تفعيل الخلايا وتسبب تضيقاً قصيباً أكثر استمراراً؛ تتضمن هذه الوسائط مُستقلبات *metabolites* حمض الأراكيدونيك *arachidonic acid* من السيكلوأكسجيناز، مثل البروستاغلاندين *D2* ومن الليبواكسجيناز، مثل سُبُل سستينيل ليكوتروين *D4, C4* *D4, C4* *Cysteinyl - Leukotrienes*. إضافة للعامل المنشط للصفائح (PAF) الذي يكون مميزاً بدرجة متزايدة كوسيط هام (راجع الفصل 15).

إن الأهمية النسبية للعديد من الوسائط غير محدد بدقة ولكنها تتأثر لتنتج وذمة مخاطية، إفرازاً مخاطياً وضرباً في الظهارة المُهدبة. يسمح حرق الحائل الظهاري المُحصن بمداومة فُرط التفاعلية *hyperreactivity* بالمواد المضيق للقصبات أو بالمتنكسات المَحَوَرِيَّة الموضعية عبر الألياف العصبية المُتَعَرِّضَة

(المُكشوفة) *exposed nerve fibres*. تكون النتيجة الأزيز *whoeezing* وعُسُر التنفس *breathlessness*. تمنع القبدلات القصبية أيضاً إتاحة وصول الدواء المستنشق إلى المحيط، الذي يكون السبب في فشل التفريغ التام.

يشبه الربو بعض الاضطرابات المزمنة الشائعة (فرط ضغط الدم، السكري)، فهو اضطراب جينائي *polygenic* ذو مواضع ارتباط جينية مسبقة إما مع الغلوبولين المناعي E (IgE) المتزايد الإنتاج أو مع القصبات مُفرطة التفاعلية في بعض العائلات التي بينت التقارير ازدياد في وقوع الربو لديها.

يحدث في النوبة المبكرة فرط قهوية بحيث يصاب PaO_2 وينخفض $PaCO_2$ ولكن مع ازدياد انسداد المسالك الهوائية ينحدر PaO_2 ويرتفع $PaCO_2$ ، مشيراً إلى نوبة ربوية خطيرة.

أنماط الربو TYPES OF ASTHMA

الربو المترابط مع تفاعلات أرجية نوعية

Asthma associated with specific allergic reactions

يعد النمط الخارجي *extrinsic* المنشأ شائعاً ويحدث عند المرضى الذين يطورون الأرجية *allergy* للمواد المستضدية المستنشقة. غالباً ما يكون المرضى تأتبيين *atopic* ويظهرون استجابات إيجابية لاختبار الوخز الجلدي *skin prick test* تجاه المستضدات نفسها. يكون تفاعل فرط الحساسية في الرتين (والجلد) من النمط العاجل (type I)، ويكتنف تفعيل الغلوبولين المناعي E- (IgE) بتوسط الخلايا البدنية. إن لاجتناب المستأرج علاقة خاصة مع التدبير العلاجي لهذا النمط من الربو.

الربو غير المترابط مع أرجية معروفة

Asthma not associated with known allergy

يتعرض بعض المرضى للأزيز وعُسُر التنفس في غياب أي مستأرج أو تأتب *atopy* واضح. يعد هؤلاء المرضى مصابين بالربو الداخلي *intrinsic* المنشأ وبسبب فقدان القدرة على تحديد المستأرج، فإن اجتناب المستأرج ليس له مكان في التدبير العلاجي.

الربو المحرّض بالتمرين Exercise-induced asthma

يطور بعض المرضى الأزيز الذي يحدث بانتظام بعد بضع

occupation، لكنه غير عملي إذا كان منتشرًا كما في سوس غبار المنزل house-dust mite.

إنقاص الالتهاب القصبي وفرط التفاعلية

Reduction of bronchial inflammation and hyperreactivity

لما كان الالتهاب مستديمًا persistent مركزياً لُفِرطُ تفاعلية hyperreactivity القصبية، فإن استعمال الأدوية المضادة للالتهاب يعدُّ منطقيًا.

القشرانيات السكرية Glucocorticoids (راجع الفصل

34) تحدث تناقصاً تدريجياً في فرط التفاعلية hyperreactivity القصبية. تعدُّ ركناً أساسياً في معالجة الربو. لا تزال الآليات الدقيقة مختلف عليها ولكن ربما تتضمن: تثبيط تدفق الخلايا الالتهابية إلى الرئة بعد التعرض للمستأرج؛ تثبيط إطلاق الوسائط mediators من البلاعم واليوزينيات وإنقاص تسريب الأوعية الدقيقة microvascular leakage الذي تسببه الوسائط. تتضمن القشرانيات السكرية المستعملة في الربو البريدنيزولون (فمويًا)، والبيكلوميثازون، Fluticasone و budesonide (استنشاقاً) (راجع الفصل 34).

كروموجلوكات الصوديوم Sodium cromoglicate

(cromolyn, intal) تُضعف الاستجابة العاجلة تجاه المستأرج وكان يعتقد سابقاً بأنها تفعل بتثبيط إطلاق الوسائط mediators من الخلايا البدينة mast cells. توحى البيئة الآن بأنها تنشط الاستجابة الأرجية المتأخرة وفرط تفاعلية القصبات، وتشير إلى تأثيرات الكروموجلوكات على الخلايا الالتهابية الأخرى وعلى المنعكسات المحورية الموضعية local axon reflexes، تمتص الكروموجلوكات بصعوبة من السبيل المعدي المعوي ولكن تمتص جيداً من الرئتين، وتعطى استنشاقاً (كمسحوق، ضبوب أو رذاذ nebulizer). تطرح بدون تبدل في البول والصفراء.

⁸ أدخل الكروموجلوكات في عام 1968 كترويج لعمل نفذ من قبل مدير شركة البحث المصاب بالربو (REC ألتونسي Altounyan) على نفسه. نستطيع أن نُعجب بالدكتور ألتونسي دون أن نُحجِد هذا كطريقة مفضلة لتحري الكيانات الكيميائية الجديدة.

دقائق من التمرين. تحدث استجابة شبيهة بعد استنشاق الهواء البارد إذ يبدو أن الآلية الشائعة هي تخفيف المسالك الهوائية airway drying. إن استنشاق ناهض مستقبلية β_2 الأدرينية، كروموجلوكات الصوديوم أو أحد مناهضات مستقبلية الليكوتروينات الحديثة (راجع ما سيأتى) على نحو مسبق لأي تحدٍ يقي من التضيق القصبي.

الربو المترابط مع الداء الرئوي المُسد المزمن

Asthma associated with chronic obstructive pulmonary disease

يتعرض عدد من المصابين بانسداد المسالك الهوائية إلى تغيرات هامة في مقاومة المسالك الهوائية وتتفاوت منفعتهم من أدوية الربو الموسعة للقصبات. لابد من تمييز الوجود المشترك coexistence للربو مع الداء الرئوي المُسد المزمن عند بعض المرضى، وتقييم استجاباتهم للموسعات القصبية أو القشرانيات السكرية لفترة من الزمن (كاختبار منهجي لوظيفة التنفس قد لا يمكن أن يعول عليه للتكهن بالاستجابة السريرية في هذه الحالة).

أساليب المعالجة APPROCHES TO TREATMENT

من خلال مجمل المناقشات السابقة، تعد الأساليب التالية للمعالجة منطقية:

- الوقاية من التعرض للمستأرجات
- إنقاص الالتهاب القصبي وفرط التفاعلية
- توسيع القصبات الضيقة.

يمكن إنجاز هذه الأغراض كما يلي:

الوقاية من التعرض للمستأرج (المستأرجات)

Prevention of exposure to allergene(s)

يلائم هذا الأسلوب المصابين بالربو الخارجي. يساعد استعراف العامل المستأرج بأخذ تاريخ المريض (حدوث الأزيز استجابة للتماس مع الأعشاب، الطلع، الحيوانات)، بالحقن الوخزي داخل أدمة الجلد للمستأرج الانتقائي selective allergen أو بإيضاح نوعية الغلوبولين المناعي E (IgE) في مصل المرضى (اختبار RAST). يمكن عملياً اجتناب المستأرج عندما يتعلق مع بعض الأوضاع النوعية، مثل المهنة

لما كانت الكروموجليكات لا تناهض التأثير المضيق القصبي للوسائط، فإن الكروموجليكات غير فعّالة في إلغاء النوبة الموجودة، فهي مثلاً تقي من تضيق القصبات بدلاً من تحريض التوسع القصبي. تستعمل مستحضرات خاصة من أجل التهاب الأنف الأرجي والتهاب الملتحمة الأرجي.

إن كروموجليكات الصوديوم فعّالة في الربو الخارجي (الأرجي) الذي يتضمن الربو عند الأطفال، والربو المحرّض بالتمرين، ولكن استعمالها قد انحط بسبب نجاعة ومأمونية الجرعة المنخفضة الانشاقية من القشراني السكري التي أصبحت ظاهرة.

هي مركب غير سمي بوضوح. فيما عدا السعال وتشنج القصبات المحرض بالمسحوق فقلماً تسبب تفاعلات أرجية. وقد ينتج تطبيقها على العين إحساساً لاسعاً stinging موضعياً وقد يسبب الشكل الفموي الغثيان.

نيدوكروميل الصوديوم (Tilade) Nedocromil sodium يشابه بشاكلة profile أفعاله مع الكروموجليكات ولكن ليس له علاقة بنوية معها ويمكن أن يستعمل كضبوب مقاس metered aerosol بدلاً من الكروموجليكات.

أدوية أخرى Other drugs. الكيتوتيفين: Ketotifen هو مُحصر مُستقبلة H_1 - الهيستامينية يؤثر كذلك كمضاد للربو ولكن منفحته لم تتوضح على نحو حاسم. يسبب النعاس على نحو شائع مثل باقي مضادات الهيستامين.

توسيع القصبات الضيقة

Dilatation of narrowed bronchi

يحدث ذلك بدرجة فعّالة بالمناهضة الفيزيولوجية لتقلص العضلات القصبية، بتنبية الآليات الأدرينية الموسعة للقصبات. تعدّ المناهضة الفارماكولوجية لمضيقات القصبات النوعية أقل فعالية لأن الوسائط الفردية ليست مسؤولة وحدها عن الجزء الكبير من التقيض القصبي (أستيل كولين، أدنيوزين، ليكوتروين) أو لأن الوسيط لا يفرز حتى خلال نوب الربو (الهيستامين).

ناهضات المستقبل β_2 - الأدرينية β_2 -adrenocaptor agonists. إن المستقبلات الأدرينية السائدة في القصبات هي

من نمط β_2 ويسبب تنبيهها ارتخاء العضلات القصبية. كذلك يُبَيَّنُ تفعيل المستقبل β_2 الأدرينية الخلايا البدينة. تتضمن الناهضات agonists المستعملة كثيراً: salbutamol، terbutaline، fenoterol، eformoterol و salmeterol، وقد نوقشت في الفصل 22. إن السالميتروال salmeterol أطولها فعلاً بسبب مراسي سلسلته الجانبية الأليفية للشحم lipophilic side chain anchors فإن مجاورة الدواء للمستقبلة في الغشاء membrane adjacent، تبطن نزع النسيج tissue washout.

تعدّ ناهضات المستقبل الأدرينية الأقل انتقائية مثل الأدرينالين (أينيفرين)، الإيفيدرين، الإيزوإيثالين (isoethaline)، الإيزوبرينالين isoprenaline والأورسي برينالين Orciprenaline أقل مأمونية، ربّما تسبب على الأرجح اضطرابات نظم قلبية. يسهم نشاط المستقبل ألفا في تضيق القصبات ولكن مناهضات المستقبل ألفا الأدرينية α -adrenoceptor antagonists لم تثبت فعاليتها في الممارسة.

الثيوفيلين Theophylline، ميثيل زانتين methyl-xanthine، يرخي العضلات القصبية، على الرغم من ذلك فإن طرّز فعله الدقيق لا يزال قيد المناقشة. يبدو أن تثبيط الفُسْفُودَإِسْتِرَاز (PDE) لاسيما النمط الرابع للشكل المائل type 4 isoform هو التفسير الأرجح لتأثيراته الموسعة للقصبات وتأثيراته المضادة للالتهاب التي ذكرتها التقارير حديثاً. ربّما يكون حصار مستقبلات الأدينوزين غير هام. تتضمن أفعال الثيوفيلين الأخرى تأثيراته على الميقاتية chronotropic والتقلص العضلي inotropic في القلب وتأثيره المباشر على معدل إنتاج البول (إدرار البول).

عادة ما يكون امتصاص الثيوفيلين من السبيل المعدي المعوي سريعاً وتاماً. يستقلب حوالي 90% منه في الكبد وثمة بيئة على أن هذه العملية قابلة للإشباع saturable بالجرعات العلاجية. أما عمره النصفى (8 ساعات) فهو عرضة للاختلاف الكبير، إذ يطول عند المصابين بمرض قلبي رئوي وخيم وعند المصابين بالتشمع. تتشارك السمنة obesity والحداج prematurity مع نقص معدلات الإطراح، بينما يُعزّز تدخين التبغ Tobacco تصفية الثيوفيلين من خلال تحريض

القلب، نقص ضغط الدم، نقص بوتاسيوم الدم والنوب الصرعية. يجب إعطاء الفحم المُنشَّط *activated charcoal* كل 2 - 4 ساعات حتى يصبح التركيز البلازمي أقل من 20 ميلي غرام/ لتر. تعدُّ إعاضة البوتاسيوم هامة للوقاية من اضطراب النظم. يستعمل الديازيبام لضبط الاختلاجات.

الموسعات القصية المضادة للمُسكارين Antimuscarinic bronchodilators. إن إطلاق الأسيتيل كولين من نهايات العصب المبهمي *vagal* في المسالك الهوائية وكذلك تفعيل مستقبلات (M_3) المُسكارينية الموجودة في العضلات الملساء القصية يسبب تضيقاً قصبياً. يسبب حصار هذه المستقبلات بالأتروپين توسعاً قصبياً، على الرغم من أن مُضادَّات المُسكارين المفضلة في الممارسة السريرية هي الإيبراتريوم *ipratropium* أو الأوكسي تروپيوم *oxitropium*. لا تشبه هذه المركبات التخليقية الأتروپين، وهي جزئيات مشحونة دائماً، وتقي من الامتصاص الهام بعد الاستنشاق وبذلك تقلل من التأثيرات المضادة للمُسكارين خارج الرئة. غالباً ما تستعمل عند المسنين المصابين بالداء الرئوي المُسد المزمن، تفيد في الربو الوحيم الحاد عند مشاركتها مع ناهضات المُستقبلة β_2 الأدرينية. يبدو أن تضيق القصبات بتوسط مبهمي هام في الربو الحاد، ولكنه غير هام في معظم الحالات الربوية المزمنة.

مُناهضات مُستقبلة الليكوتروين leukotriene receptor antagonists ومثالها *montelukast* و *zafirlukast* تقي بأسلوب تنافسي من التأثيرات المضيقية للقصبات للسيستينيل لوكوترينات (C_4 , D_4 , E_4) cysteinyl-leukotrienes بمحاصر مُستقبلة $cysLT_1$. تمتلك نجاعة شبيهة للجرعة المنخفضة للقشرانيّ السُكْرِيّ *glucocorticoid*. إن ندرة *Paucity* مقارنتها مع الأدوية المُوَطَّدة *medications* established جعلتها خطأ علاجياً ثانياً أو ثالثاً. ربما تستبدل في الخطوة الثانية أو في المراحل المتأخرة للتدبير الحالي للدرجة الخامسة من الربو (راجع الشكل 1.27). لا توجد دراسات تبرر استعمالها كمعالجة موقرة للستيرويد (أو على الأقل، كمعالجة بالإعاضة). عندما تستعمل هذه الطريقة أحياناً عند

إنزيمات P450 الكبدية. بسبب هذه العوامل الحرائكية الدوائية والمنسب العلاجي المنخفض، فإن مراقبة التركيز البلازمي للثيوفيلين يكون ضرورياً لتوخي التأثير العلاجي الأمثل والإقلال من التفاعلات الضائرة؛ أمّا تركيزه الأمثل فهو 20 - 10 ميلي غرام/ لتر (55 - 110 ميلي مول/ لتر).

إن الثيوفيلين غير ذوّاب نسبياً ويُصاغ إما كملح مع الكولين (ثيوفيلينات الكولين) أو يُشكل معقدًا مع EDTA (أمينو فيلين). يُذَوَّب الأمينو فيلين بما يكفي ليُسمح باستعماله وردياً في الحالة الربوية *status asthmaticus*. ثمة العديد من الأشكال الفموية مستديمة الإطلاق للاستعمال في الربو المزمن. لكنها غير متكافئة بيولوجياً ويجب على المرضى عدم التنقل بين هذه الأشكال عندما يُثبتون على مستحضر معين. استعمل في الماضي أيضاً للمعالجة الإسعافية لفشل البطين الأيسر (راجع الفصل 24). يعاني بعض المرضى بجرعاته العلاجية العالية من الغثيان والإسهال، وعندما تكون تراكيزه البلازمية أعلى من المجال الموصى به فثمة اختطار من اضطراب النظم القلبي والنوب الصرعية. تعدُّ الأخيرة عرضة للحدوث بالحقن الوريدي السريع، الذي يعرض القلب والدماغ لتراكيز عالية قبل أن يتوزع بدرجة تامة. لذلك يجب أن يكون إعطاؤه الوريدي بطيئاً (جرعة التحميل *loading dose* 5 ميلي غرام/ كيلو غرام على مدى 20 دقيقة يتبعها تسريب 0.9 ميلي غرام/ كيلو غرام/ ساعة وتُصحح وفقاً لنتائج تراكيز الثيوفيلين البلازمية). يجب اجتناب جرعة التحميل عند أي مريض يأخذ مسبقاً أي مستحضر زانتين *Xanthine* (استفسر دائماً حول ذلك قبل الحقن). يزيد الشثيط الإنزيمي بالأرثروميسين، السيبروفلو كساسين، الألوبيورينول أو موانع الحمل الفموية من التركيز البلازمي للثيوفيلين بينما تُنقص المُحرَضات الإنزيمية مثل الكربامازيبين، الفينيتوين والريفامبيسين التركيز البلازمي. يفترض أن الجرعة المفرطة من الثيوفيلين ذات أهمية أكبر بظهور مستحضرات الإطلاق المستديم *sustained-release* التي تطيل التأثيرات السمية، مع التراكيز البلازمية الذروية التي تصل إليها خلال 12 - 24 ساعة بعد الابتلاع. قد يكون القىء وخيماً ولكن الأخطار الرئيسية هي اضطراب نظم

الدواء على شكل ضَبُوب ليستنشق. لقد كان السواغ vehicle حتى الآن CFC (كلوروفلوروكربون-chloro-fluorocarbon)، لكن نتيجة الاهتمامات حول نفاذ أوزون الغلاف الجوي فقد استعمل الهيدروفلوروالكان hydro-fluoroalkanes (HFAs) الذي يعدّ صديقاً للأوزون-ozone friendly.

لابدّ لضمان إثناء الجرعة الدوائية المثلى، من التفعيل المتناسق للمُنشقة مع الشهيق وإمساك النفس الأخير. يجد العديد من المرضى ولا سيما الفتيان والمسنين هذا صعباً جداً وغالباً ما تستعمل جهاز "المِفْصاح" spacer devices بين المنشقة inhaler والشفيتين؛ تعمل هذه كمستودع للضبوب وتنقص أيضاً من اصطدام الضبوب في البلعوم الفموي. قد يسبب الترسيب الموضعي تأثيرات جانبية موضعية في الفم، ولاسيما المبيضات candida مع استنشاق القشريات السكرية؛ ولكن يلغي المِفْصاح هذه المشكلة.

الرذاذات Nebulisers تحول المحلول أو المُستعلق الدوائي إلى ضَبُوب. تتطلب الرذاذات النفائة Jet nebulisers غازاً دافعاً الذي عادة ما يكون هواءً من وحدة الضاغط compressor للاستعمال المنزلي، أو الأكسجين في المستشفى؛ يتحول المحلول في حجيرة الرذاذة إلى قطرات droplets بواسطة النفائة وترشح القطرات الأكبر تاركة القطرات الأصغر لكي تُستنشق. تُحوّل الرذاذات فوق الصوتية Ultrasonic المحلول إلى جسيمات ذات حجم موحد بالتبخير المُحدث بالضغط الكهربائي البلوري⁹ piezo electric crystal. يُؤَلد الضَبُوب بأي طريقة للمريض بالقطعة الفموية أو القناع الوجهي facemask، فليس هناك تنسيق coordination يمكن إعطاء جرعات أكبر كثيراً بواسطة الرذاذة مقارنة مع الضبوب المضغوطة.

مناشق المساحيق الجافة Dry powder inhalers. يُشكل المسحوق ويوضع في الجهاز device، مثل spinhaler أو

المرضى غير القادرين أو غير الراغبين باستعمال المنشقة ذات الجرعة المقاسة metered-dose inhalers، فإن المراقبة المتابعة serial monitoring لمقياس التنفس spirometry تُعدّ أساسية. يعطى montelukast مرة واحدة يومياً و zafirlukast مرتين باليوم. إن مناهضات المُستقبلة leukotriene جيدة التحمل عموماً على الرغم من ندرة التقارير التي قد ذكرت حدوث متلازمة شيرغ - سترافوس Churg-Strauss syndrome لدى استعمالها. ربما يمثل هذا نزعاً لقناع unmasking المرض عندما تُسحب القشريات السكرية ويتبعها إضافة مناهض مُستقبلة الليكوتروين. إن الملامح البديلة لهذا التطور هو الطفح الالتهابي الوعائي، كثرة اليوزينيات، سوء الأعراض التنفسية، المضاعفات القلبية واعتلال عَصَبِيّ محيطي.

المعالجة الدوائية بالاستنشاق

DRUG THERAPY BY INHALATION

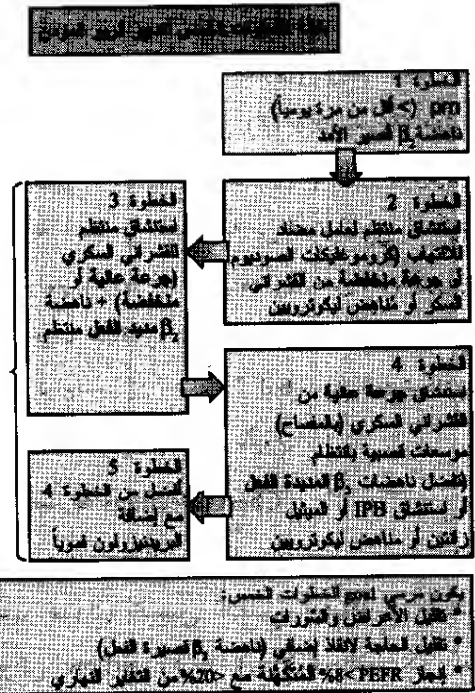
طُوّر طريق الاستنشاق ليصبح ميزة بسبب التأثيرات غير المرغوبة للتعرض المجموعي للأدوية، ولاسيما القشريات السكرية، التي أنقصت كثيراً. تُعدّ الميزات الحرائكية الدوائية لاستعمال طريق الاستنشاق مقابل طريق الفم ظاهرة من خلال مراعاة الإنقاص الممكن للجرعة: 100 ميكروغرام سالبوتامول من الضبوب الإنشافي على سبيل المثال، سوف يعطي توسعاً قصيباً شبيهاً لحوالي 2000 ميكروغرام تعطى من طريق الفم.

قبل أن يصبح الدواء قابلاً للاستنشاق، يجب أن يكون قابلاً للتحويل إلى شكل جسيماني particulate وأما حجم الجسيم الأمثل الذي يصل ويطرسب في القصبات الصغيرة فهو حوالي 2 ميكرومتر (2µm). تُؤَلد delivered مثل هذه الجسيمات particles إلى الرئة على شكل ضبوب، أي مُبَعَثَر في الغاز dispersed in a gas، الذي يمكن أن ينتج بطرق مختلفة:

الضَبُوب المضغوط pressurized aerosol. يُؤَلد الدواء في سائل ذي نقطة غليان منخفضة في حاوية مضغوطة. يطلق فتح الصمام جرعة مُقاسة metered dose من السائل الذي يقذف في الغلاف الجوي، يتبخر السائل الحامل مباشرة تاركاً

⁹ تحويل الكهرباء إلى اهتزاز ميكانيكي mechanical vibration.

diskhaler، لكي يُستنشق. غالباً ما يستعمل المرضى هذه المناشق عندما تفشل لديهم ضبوبات الجرعة المقاسة. يسبب استنشاق المساحيق أحياناً تضيقاً قصيباً عابراً.



الشكل 1.27: الخطوات الخمس لمعالجة الربو (موافقة جمعية الصدر البريطانية 1997).

المعالجة الدوائية DRUG TREATMENT

يتفاوت ذلك تبعاً لوخامة الربو وغطاه. أما القاعدة العامة فهي مراقبة تبدلات فعالية الدواء والجرعة بقياسات متتابعة باختبارات بسيطة للوظيفة التنفسية مثل معدل ذروة الجريان الزفيري (PEFR) أو الحجم الزفيري القسري (FEV_1). لا يعد شعور المريض أو فحص الطبيب كافيين وحدهما لتحديد الإمكانية من أجل التحسن. يجب كذلك قياس غازات الدم الشرياني عند وجود نوبة ربوية وخيمة.

الربو الثابت والمتقطع

Constant and intermittent asthma

توصي جمعية الصدر البريطانية 1997 بأسلوب الخطوات الخمس¹⁰ (ملخص في الشكل 1.27) للتدبير

العلاجي الدوائي للربو المزمن. يبدأ المخطط عند المرضى الذين يتطلبون أحياناً ناهضة مُستقبلة β_2 الأدرينية ويتبع بتصاعد المخطط بإضافة معالجة مضادة للالتهاب. أما النقاط التي يجب التأكيد عليها فهي: (1) تستعمل ناهضات agonists مُستقبلة β_2 الأدرينية القصيرة الأمد كمعالجة منقذة rescue في الأعراض الحادة؛ (2) يجب أن يراجع reviewed المرضى بانتظام حيث يمكن تحريكهم للأعلى والأسفل ضمن المخطط. يجب الحرص على طريقة استعمال المنشقة لأنها سبب هام لفشل المعالجة. أما المرضى الذين لا يستطيعون تدبير المعالجة الاستنشاقية، حتى مع إضافة جبهة المقساح أو استعمال جبهة المسحوق الجاف، فيمكن أن يعطى هواء معالجة فموية، على الرغم من أن هذا سوف يتشارك بتأثيرات جانبية جموعية أكثر.

يجب أن تستعمل ناهضة مُستقبلة β_2 الأدرينية منذ البداية. إن السالبوتامول أو التيربوتالين (1 - 2 نفخة puffs حتى أربع مرات يومياً q.d.s) هما من ناهضات مُستقبلة β_2 الأدرينية القصيرة الفعل النموذجية التي يكون تأثيرها الموسع للقصبات فوراً في البدء (خلال بضعة دقائق) ويدوم حوالي 4 - 6 ساعات. يمتلك السالميتيرول *salmeterol* وإيفورميترول *eformoterol* مدة تأثير أطول (12 - 24 ساعة) مما يجعلهما أنفع في الأعراض الليلية، يجب عدم استعمالها كموسعات قصبات منقذة rescue (ولاسيما *salmeterol* لأن فعله الموسع للقصبات يحتاج 15 - 30 دقيقة حتى يظهر). وينبغي أن لا يستعمل كإعاضة للستيرويد القشراني السكري الاستنشاق (راجع الخطوة 3). تسبب جميع ناهضات مُستقبلة β_2 الأدرينية رُعاشاً بحسب الجرعة ولاسيما إذا أعطيت فموية بدلاً من الاستنشاق.

يمكن الشروع بالعوامل المضادة للالتهاب إما بـكروموجليكات الصوديوم أو جرعة منخفضة استنشاقية من القشراني السكري *glucocorticoid* (الخطوة 2). تتميز القشرانيات السكرية الاستنشاقية المستعملة حالياً (بيكلوميثازون، *fluticasone* *budesonide*) بتوافر بيولوجي *bioavailability*

القشرانيات السكرية لمدة طويلة (الخطوة 5)، فيجب أن تُصحح الجرعات ببطء أكثر. يمكن تقليل التأثيرات الضائرة للكورتيكوستيرويد أيضاً بإعطائها بجرعة مفردة صباحية لتتوافق مع التركيز الذروي الطبيعي للكورتيزول (ولذا تكون أقل كبتاً لارتجاع المحور الوطائي الكظري). ربما يحدث هذا بسبب طول مدة تأثيرها البيولوجي (18 - 36 ساعة) مقارنة مع عمرها النصفى البلازمي $t_{1/2}$ (3 ساعات للبريدنيزولون). قد تمتلك الجرعة الصباحية المستنشقة من القشراني السكرية تأثيراً موفراً للبريدنيزولون. قد يوفر بعض المرضى البريدنيزولون لاحقاً بإضافة جرعة عالية اذائية من البوديزونيد budesonide، 1-2 ميلي غرام مرتين باليوم b.d. أو الفلوتيكازون fluticasone 500 ميكروغرام مرتين باليوم.

العدوى الصدرية Chest infections

كثيراً ما توصف مضادات المكروبات من أجل سورات الربو. تسبب عدوى السبيل التنفسي ازدياداً في انسداد الجريان الهوائي airflow وفرطاً في الاستجابة، لكن تُعدّ العوامل المرضية الفيروسية بدلاً من الجرثومية من العوامل المذنبة الشائعة. يجب أن توصف مضادات المكروبات فقط عند وجود شك قوي، بعدوى جرثومية في السبيل التنفسي، مثل البلغم القيحي purulent sputum. لاحظ أن المضادات الحيوية الماكروليدية macrolide antibiotics مثل الإريثروميسين والكلاريثروميسين، تتداخل مع استقلاب الثيوفيلين.

الربو الوخيم الحاد ("الحالة الربوية")

ACUTE SEVERE ASTHMA ('STATUS ASTHMATICUS')

هي حادثة إسعافية مُهدّدة للحياة تتطلب معالجة سريعة هجومية. قد تصبح المسالك الهوائية حَرَوْنَة refractory تجاه ناهضات agonists مُسْتَقْبَلَة β_2 الأدرينية بعد 36 - 48 ساعة، ينجم ذلك جزئياً عن أسباب فارماكولوجية (إزالة التحسس desensitization) وينجم الجزء الآخر عن الحُمَاض acidosis المخاطية mucoous plugs، التي تُعدّ العلامة الهامة في هذه الحالة، أيضاً دون وصول الأدوية الاستنشاقية إلى المسالك الهوائية القاصية.

فموي منخفض بسبب استقلالها العالي بالمرور الأولي في الكبد (وغالباً 100% من الفلوتيكازون fluticasone). تُعدّ هذه الخاصة هامة، لأن القشراني السكرى المستنشق يُقلّل minimize التأثيرات المجموعية إلى 80 - 90% من التي تبتلع فعلاً. لذا يمتلك البريدنيزولون والهيدروكورتيزون ميزة أقل عند إعطائهما الاستنشاق (مقارنة بالإعطاء الفموي) لأحما بمتصان من الأمعاء مع استقلاب ما قبل مجموعي قليل نسبياً. إنّ الفرق الآخر الهام بين هذه القشرانيات السكرية والأدوية التي تعطي فموياً من هذا الصنف هو فاعليتها العالية وذوبانها بالشحم. إنّ الفاعلية potency (الكتلة الفيزيائية للدواء وعلاقتها مع التأثير، راجع الفصل 7) غير هامة بصفة عامة مقارنة مع الأدوية الفموية، لكنها أساسية للأدوية التي تعطي موضعياً.

إنّ القشرانيات السكرية الاستنشاقية مأمونة safe عموماً بالجرعة المنخفضة. يُخلص بسهولة من التأثيرات الموضعية (المبيضات الفموية candida والبحة hoarseness) باستعمال جهازية المساح spacer device والمضمضة rinsing الفموية. بينت التقارير أن الجرعات العالية (>1500 ميكروغرام يومياً) تحمل زيادة قليلة في اختطار الساد Cataract والزرق Glaucoma؛ قد يعكس هذا الترسيب الموضعي بدلاً من التأثير المجموعي. يزداد أيضاً التقلب العظمي turnover عند البالغين، مما يوحي باختطار تعجيل تخلخل العظم بالاستعمال المديد، وقد ينقص النمو العظمي عند الأطفال (تشير البيئة بإمكانية تحقيق الطول الطبيعي عند البالغين¹¹). لذا لابدّ من الاستمرار بالجرعة الصغرى الضرورية من القشراني السكرى لضبط العرض.

إنّ البريدنيزولون فموياً فعال جداً في السورات الوخيمة وغالباً ما يعطى على شكل مساقات قصيرة short courses (مثل 30 ميلي غرام يوماً حتى 5 - 7 أيام). يقدم استجابة فورية للأعراض وذروة الجريان، تُعدّ المساقات المطولة أكثر، أو إنقاص الجرعة المطول غير ضرورين. عندما تستعمل

¹¹ Agertoft L, Pedersen S 2000 New England Journal of Medicine 343: 1064 - 1069

إنَّ القوائم التالية، مع بعض الشرح، هي توصيات الجمعية الصدرية البريطانية للتدبير العلاجي للربو الرئوي الحاد:

معالجة فورية Immediate treatment

- الأكسجين بالقناع (الرطب humidified) يساعد في تجميع المخاط). يكون التخدير narcosis بسبب ثنائي أوكسيد الكربون CO₂ نادراً في الربو وقد يستعمل 60% إذا كان التشخيص غير مشكوك فيه. عند المرضى المسنين أو عندما يكون هناك أي اهتمام حول الاحتباس المزمن لثنائي أوكسيد الكربون CO₂، يُبدأ بإعطاء الأكسجين O₂ 28% ويُتحقق من عدم ارتفاع PaCO₂ قبل إبقاء الأوكسجين 35%.

- السالبوتامول بالردّاة بجرعة 2.5 - 5 ميلي غرام على مدى 3 دقائق، يكرر كل 15 دقيقة. يعدّ التيربوتالين 5 - 10 ميلي غرام بديلاً.

- البرينديزولون 30 - 60 ميلي غرام من طريق الفم أو الهيدروكورتيزون 200 ميلي غرام وريدياً.

- اجتناب أي نوع من التهانة sedation.

- صور الصدر بأشعة X لنفي الاسترواح الصدري Pneumothorax.

إذا تجلّت الملامح المُهدّدة للحياة (غياب الأصوات التنفسية، الزُّراق، بطء القلب، المظهر النهك أو > 30% (PEFR).

- ipratropium 0.5 ميلي غرام يجب أن يضاف إلى ناهض β₂ الإرداذي.

- الإعطاء الوريدي إما للسالبوتامول 250 salbutamol مكرو غرام على مدى 10 دقائق (السالبوتامول الإرداذي قد لا يصل إلى المسالك الهوائية القاصية) أو 5 aminophylline ميلي غرام/ كيلو غرام. يجب عدم إعطاء الأمينوفيلين للمرضى الذين أخذوا في السابق الثيوفيلينات فموياً.
- أنذر وحدة الرعاية المركزة ICU.

التدبير العلاجي اللاحق subsequent management

إذا تحسّن المريض، يستمر بإعطاء:

- الأكسجين 40 - 60%.
- برينديزولون 30 - 60 ميلي غرام يريماً أو الهيدروكورتيزون 200 ميلي غرام كل 6 ساعات.
- السالبوتامول أو التيربوتالين الإرداذي كل 4 ساعات.
- إذا لم يتحسن المريض بعد 15 - 30 دقيقة يعطى:
- الأكسجين المستمر والقشرانسي السكري.
- يعطى ناهض مُستقبلة β₂ الأدرينية إرداذاً على نحو أكثر توتراً، كل 15 - 30 دقيقة.
- يضاف الايبراتروبيوم ipratropium 0.5 ميلي غرام للردّاة وتكرر كل 6 ساعات حتى يتحسن المريض.

إذا لم يتحسن المريض يعطى:

- ناهض مُستقبلة β₂ الأدرينية تسريباً وريدياً أو الأمينوفيلين (0.9 مكروغرام/ كيلو غرام/ دقيقة).
- ناهض مُستقبلة β₂ الأدرينية تسريباً وريدياً (كما سبق) كبديل.
- الاتصال مع وحدة الرعاية المركزة ICU لمناقشة التنبيب والتهوية الميكانيكية.

رصد الاستجابة للمعالجة Monitoring response of treatment

يُقاس معدل الجريان الذروي الزفيري (PEFR) كل 15 - 30 دقيقة.

- اشباع الأكسجين: يداوم على أكثر من 92%.
- يُكرر قياس غازات الدم إذا كان PaO₂ الأولي أقل من KPa 8 (60 ميلي متر زئبق) و/أو إذا كان PaCO₂ الأولي طبيعي أو مرتفعاً (يتوقع تسرع التنفس لإنقاص PaCO₂ عند معظم المرضى).

المعالجة في وحدة الرعاية المركزة. لا بدّ من نقل المريض (مرافقة الطبيب مع تسهيلات التنبيب) إذا:

- تدهور أي مما سبق، على الرغم من المعالجة القصوى
- أصبح المريض منهكاً، مصاباً بالنعاس أو التخليط
- حدثت غيبوبة أو توقف التنفس.

التحليل الأخير بأنه كان السبب الأرجح¹⁴.

الدَّاءُ الرَّئَوِيُّ السَّادُّ الْمَزْمِنُ

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

يتميز الربو بانسداد قابل للعكس في المسالك الهوائية وفُطْرُ تفاعلية قصية hyperreactivity، ولكن الدَّاءُ الرَّئَوِيُّ السَّادُّ الْمَزْمِنُ يتميز بانسداد عكوس جزئياً في المسالك الهوائية ويتميز بفرط الإفراز المحاطي؛ وهو مرض المسالك الهوائية الصغيرة بالدرجة الأولى. على الرغم من ذلك فإن التمييز بين هذين المرضين يكون صعباً عند بعض المرضى ونقول إحدى وجهات النظر بأن الربو يتعرض له المدخنين (فرضية هولندية Dutch hypothesis). تكون المسالك الهوائية مصابة بانسداد مثبت في الدَّاءُ الرَّئَوِيُّ السَّادُّ الْمَزْمِنُ، من الناحية العملية، ولا بد من تعظيم المكوّن القابل للعكس. يمكن أن يقيم ذلك بقياس FEV1 قبل وبعد مساق course من الريدنيزولون فموياً وبعده فيعطى مثلاً 30 ميلي غرام على الأقل يومياً لمدة أسبوعين؛ تُعرَف قابلية العكس اعتبارياً بأنها أكثر من <15% (وأكثر <200 ميلي لتر) في FEV1. لا بد من التحذير الهام بأن أعراض المريض قد تتحسن أحياناً على الرغم من عدم قابلية العكس الواضحة أو قليلة الوضوح، لأن FEV1 تقيس وظيفة المسالك الهوائية الكبيرة، بينما تكون المسالك الهوائية الصغيرة هي المصابة في الدَّاءُ الرَّئَوِيُّ السَّادُّ الْمَزْمِنُ COPD.

الأدوية Drugs المستعملة لمعالجة الدَّاءُ الرَّئَوِيُّ السَّادُّ الْمَزْمِنُ COPD هي بالضبط المستعملة من أجل الربو، فيما عدا مُضادات المُسكارين مثل ipratropium، التي تكون أكثر فعالية كموسعات قصية من ناهضات β_2 في COPD. يجب أن يعطى المرضى القابلون للعكس reversibility القشرانيات السكرية استنشاقاً. لقد وجدت التجربة عند المرضى غير القابلين للعكس بأن القشرانيات السكرية لا تؤثر على انخفاط وظيفة الرئة¹⁵. تنقص الأدوية الحالة للمخاط التَّوْبُ الحادة من

المعالجة عند التخرج من المستشفى Treatment

discharge from hospital. يجب على المرضى:

- الاستمرار بالستيرويد القشري السكري الاستنشاقى بجرعة عالية وإتمام مقرر course كامل من الريدنيزولون فموياً
- أن يُعلموا بإجراء رصد مُعدل الجريان الذروي الرفيري PEFR وبعدم إنقاص الجرعة حتى لو انخفض PEFR، أو في حال النكس في النهز dipping الصباحي الباكر في القراءة (يجب عدم تخريج المرضى عموماً حتى الحصول على قراءات PEFR أقل من 25% من التغيرات النهارية).

تحذيرات Warnings

قد يؤرث الربو بمحصار المُستَقْبَلَة β /الأدرينية ويمنع استعمال مناهضات المُستَقْبَلَة β /الأدرينية عند جميع المصابين بالربو؛ لقد أُرثت قطرات العين المحصورة ليبتا ربواً مميتاً حتى التي تزعم أنها عوامل بيتا-1 الانتقائية. يعدُّ فرط استعمال overuse ناهضات β_2 الأدرينية خطيراً. حدث في منتصف الستينيات وباء من الوفيات المفاجئة عند الفتيان الربويين خارج المستشفى. وترابطت هذه الوفيات مع إدخال جرعة عالية من الإيزوبرينالين الضبوب المقاس (ناهض β_1 و β_2)؛ لم يحدث ذلك في البلاد التي لم يُسوق فيها¹² الإيزوبرينالين بجرعات عالية. لقد انحط الوباء في بريطانيا عندما جرى تحذير المهنيين، وجرى تقييد الضبوبات لتكون بوصفة طبية فقط. مع ذلك كان يفترض وجود علاقة سببية بين استعمال ناهضات مُستَقْبَلَة β_2 والوفيات death، أمّا الآلية الفعلية للموت فهي غير محددة؛ لا يعدُّ اضطراب النظم القلبي الناجم عن الجرعة المفرطة عاملاً وحيداً. لقد أسهم التطور اللاحق لناهضات المُستَقْبَلَة β_2 في المأمونية ولكن المراجعة في نيوزيلندا خلال الثمانينيات وجدت بأن استعمال الفينوتيرول fenoterol (انتقائي β_2) كجرعة مقاسة استنشاقية قد تشاركت مع ازدياد اختطار الربو الوخيم¹³، واستنتج

¹⁴ Pearce N et al 1995 Lancet: 345: 41 – 44

¹⁵ Pauwels R A et al 1999 New England Journal of Medicine

340: 1948

¹² Stolley P D 1972 American Review of Respiratory

Diseases 105: 8: 33

¹³ Crane J et al 1989 Lancet 1:917

- غالباً ما تكون الضائقة التنفسية عند الولدان قابلة للمعالجة، باستعمال الفاعل بالسطح surfactant الرئوي التخليقي، وغالباً ما يتجنب ذلك بالمعالجة الإتنائية للألم بالسيترويد القشراني السكري.
- إن إيقاف التدخين والمعالجة المديدة بالأكسجين هما من التدخلات المعروفة بتحسين البقاء في الداء الرئوي المُسَدِّ المزمن COPD.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Barnes P J 2000 Chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine 343: 269-280
- Bateman N T, Leach R M 1998 Acute oxygen therapy. British Medical Journal 317: 798-801
- Busse W W, Lemanske R F 2001 Asthma. New England Journal of Medicine 344: 350-362
- Drazen J M, Elliot I, O'Byrne P 1999 Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. New England Journal of Medicine 340: 197-206
- Holgate S T 2000 Allergic disorders. British Medical Journal 320: 231-234
- Hsia F H 1998 Respiratory function of haemoglobin. New England Journal of Medicine 338: 239-247
- Irwin R S, Madison J M 2000 The diagnosis and management of cough. New England Journal of Medicine 343: 1715-1721
- Kay A B 2001 Allergy and allergic diseases. New England Journal of Medicine 344: 30-37 (part I) 109-113 (part 2)
- Poole P J, Black P N 2001 Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. British Medical Journal 322: 1271-1274
- Rees P J, Dudley F 1998 Oxygen therapy in chronic lung disease. British Medical Journal 317: 871-874
- Rees P J, Dudley F 1998 Provision of oxygen at home. British Medical Journal 317: 935-938
- Ware L B, Matthay M A 2000 The acute respiratory distress syndrome. New England Journal of Medicine 342: 1334-1349
- Weiner J M, Abramson M J, Puy R M 1998 Intranasal corticosteroids versus oral H_1 -receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. British Medical Journal 317: 1624-1629

COPD ومن أيام المرض؛ والأفضل أن تدخر للمصابين بالنكس أو السورات الوخيمة أو المطولة من المرض. ويقي ترك التدخين الفعل الوحيد المثبت نفعه في المحافظة على وظيفة الرئتين في COPD.

الأكسجين المنزلي Domiciliary oxygen يُحسّن البقاء عند المصابين بنقص التأكسج. يوصى باستعماله عندما:

- يكون $PaO_2 > 7.3$ KPa (56 ميلي متر زئبق) عند الاستقرار على المعالجة الطبية.
- يكون PaO_2 7.3-8 KPa
- يعاني المرضى من نوب فشل قلبي الجانب الأيمن (قلبي رئوي).
- يكون $FEV1 > 1.5$ l و $FVC < 21$.

الملخص

- يتميز الربو بفرط حساسية للمضيقات القصبية الداخلية المنشأ، أي الأسيتيل كولين والهستامين، وبانسداد قابل للمكس في السالك الهوائية.
- تعد الأدوية التي تحصر أفعال الأسيتيل كولين والتي تحصر الهستامين ضعيفة أو غير فعالة في معالجة الربو.
- إن الغاية من معظم المعالجات المضادة للربو هي: إما إنقاص إطلاق الميوكينات الانتهائية (القشرانيات السكرية أو كروموجليكات الصوديوم) أو بتوسيع مباشر للقصبات بتثبيته مستقبلات B2 الأدرينية القصبية.
- إن الاستعمال الهجومي للقشرانيات السكرية، ولا سيما بالطريق الاستنشاق، هو حجر الأساس في أسلوب التدبير العلاجي للربو.
- عادة ما تُعزى مضادات الهستامين إلى مناهضة مُستقبلة H_1 ، وتمتلك تطبيقات واسعة في معالجة الاضطرابات الأرجية، وفي التاق.
- يُجتنب للتأثير الضائر الرئيسي للجيل الأول القديم من مضادات الهستامين، أي التهنة، باستعمال أدوية الجيل الثاني الجديدة التي لا تدخل للجهاز العصبي المركزي.

أمراض الدم والأورام

BLOOD AND NEOPLASTIC DISEASE

Drugs and haemostasis

الأدوية والإرقاء

نظام التخثر Coagulation system

يُشاهد نظام تخثر الدم بطريقة مبسطة في (الشكل 1.28). ويتكوّن من مكوّنات بروتينية سكرية glycoprotein تجوّل بشكل طليعة إنزيم pro-enzyme (غير فعّال بالضرورة) أو طليعة تميم العامل pro-cofactor (العوامل V و VIII). وتُعَدّ الإنزيمات المُفعّلة من إنزيمات البروتياز (بروتيناز) السيرينية serine proteases.

التخثر الفيزيولوجي (المسلك "الخارجي" extrinsic) يبدأ عندما يقوم العامل النسيجي (TF، الثرومبوبلاستين النسيجي)، المكتشف عبر الإصابة الوعائية، بتنشيط وتكوين معقد مع العامل VII لينشّط العوامل IX و X التي تتعقّد بدورها مع VIIIa و Va على التوالي على سطوح الغشاء (الذي يوفّر الفسفوليبيد، PL). يُحوّل مُعقّد Va/Xa البروثرومبين (طليعة الثرومين) إلى الثرومين الذي يحوّل الفيرينوجين إلى فيرين ويُفعّل/ينشّط أيضاً العوامل V، VIII، XI و XIII، مما يُسرّع تخثر الفيرين متصالب الارتباط (-F-F-F-).

يُشار إلى المسلك الداخلي intrinsic بالتخثر في المختبر in vitro. ويبدأ عندما يصبح العامل XII مع تميم العامل cofactor الكاينينوجين المرتفع الوزن الجزيئي (HMWK) على تماس مع سطح غريب، مثل الزجاج، أو الكاولين kaolin. وهكذا لا يمتلك دوراً فيزيولوجياً (ولا يتأثر المصابون بعوز العامل XII باضطراب النزف).

إن العزل الكلاسيكي للمسلكين الداخلي والخارجي بسيط ولكنه يبقى ظاهرةً مختبريةً مفيدةً لرصد التخثر. ويعتمد كلٌّ من هذين النظامين في الجسم الحي in vivo وفي المختبر على وجود

الملخص

يُعَدّ المرض الوعائي الانسدادى سبباً رئيسياً للمراضة ومُعتلّ الوفيات. ويوجد الآن فهم أفضل لآليات نظام الإرقاء التي تؤكد على بقاء الدم سائلاً ضمن الأوعية، وكذلك فهم تكون السدادة plug للصلبة عند تصدّع الوعاء، وطُرُق تعديل الإرقاء بالأدوية للوقاية أو لمعاكسة (حلّ) الخثار الباثولوجي.

- نظام التخثر: طرّز عمل الأدوية التي تمزّز التخثر والتي تقي منه (مضادات التخثر) واستخداماتها.
- نظام حلّ الفيرين: طرّز عمل الأدوية التي تمزّز الانحلال الفيريني (حالات الفيرين) واستخداماتها لحلّ الخثرات الشريانية والوريدية (حالات الخثرة).
- الصفائح: طُرُق استعمال الأدوية التي تثبط فعالية الصفيحة، في معالجة المرض الشرياني.

يُعَدّ نظام الإرقاء معقداً، ولكن يمكن تقسيمه إلى المكوّنات الرئيسية التالية:

- تكوين الفيرين (التخثر)، الذي يثبّت السدادة الصفحية.
- ذوبان الفيرين (الانحلال الفيريني).
- الصفائح، التي تُكوّن سدادة الإرقاء.
- الأوعية الدموية.

إنّ الأدوية التي تتداخل مع نظام الإرقاء (مضادات التخثر، وحالات الخثرة، والعوامل المضادة للصفائح) ذات قيمة في تدبير تكون الخثرة الباثولوجية ضمن الأوعية، أو تدبير النزف الباثولوجي، وتُصنّف وفقاً لمُكوّن النظام الذي تؤثر عليه.

أيضاً بزمّن التخلّط بالسفالين - والكاولين (KCCT)، يُقيّم نظام التخثر الداخلي على نحو رئيسي. ويبدأ التخثر في المختبر بإضافة جزئيات مشحونة سلباً مثل الكاولين مع الفسفوليبيد، والكالسيوم والثروموبلاستين الخارجي.

يتأثر كل من هذه الاختبارات أيضاً بالسلوك الشائع النهائي، وتُختبر نقطة نهايتها لكل منها بزمّن الثرومين. وهذا يختبر تكوين جُلطّة الفيرين بإضافة الثرومين الخارجي والكالسيوم. وهو حساس لمستوى مولّد الفيرين fibrinogen ولوجود مثبطات الثرومين (الهيبارين، ومنتجات تدرك الفيرين/ الفيرينوجين (FDPs).

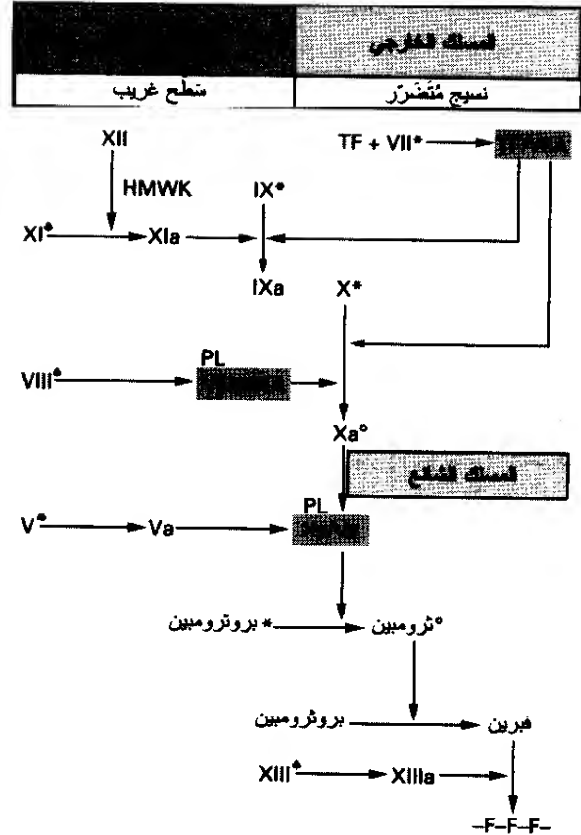
الفيتامين K: تميم عامل حَرَج

VITAMIN K: CRITICAL CO-FACTOR

إنّ الفيتامين K (Koagulation vitamin) ضروري للإرقاء الطبيعي وللآليات المضادة للتخثر antithrombotic. ويوجد هذا الفيتامين طبيعياً بحسب شكلين. فيتامين K_1 (الفيلوكينون phyloquinone) يوجد على نطاق واسع في النباتات و K_2 يتضمن فيتاميناً مُخلّفاً في السبيل الهضمي بوساطة الجراثيم، مثل الإشريكية القولونية (الميناكينونات menaquinones). يتطلب امتصاص فيتامينات K الطبيعية الذوبان في الدهن ووجود الصفراء bile. تُعدّ النباتات الخضراء المورقة مصدراً جيداً للفيتامين K_1 . وإنّ المحزون التجميعي من الفيتامين K متواضع ويمكن أن ينفذ في خلال أسبوع، ومع ذلك يُحافظ نبيت flora المعوي على إنتاج دوين الأمثل للبروتينات المعتمدة على الفيتامين k. إنّ المضاهي التخليقي، أي الميناديون *menadione* (K_3) (أدناه) من الفيتامينات الطبيعية أيضاً وله فعالية بيولوجية في الجسم الحي؛ هو ذواب في الماء.

يُعدّ الفيتامين K ضرورياً للمرحلة النهائية في تخليق ستة بروتينات متعلّقة بالتخثر في الكبد من خلال إضافة الكربوكسيل في الموضع غاما γ -carboxylation من ثُمالات حمض الغلوتاميك في الجزيء. تَسْمَح ثُمالات حمض غاما كربوكسي غلوتاميك للكالسيوم بالارتباط مع الجزيء وهذا يتواسط بدوره الارتباط مع سطوح الفسفوليبيد المشحونة سلباً. إن البروتينات المعتمدة على الفيتامين K هي عوامل التخثر II

أيونات الكالسيوم Ca^{++} ويكتنف مفتاح الخطوات في الجسم الحي in-vivo تكوين معقدات جزئية كبروية macro-molecular على سطوح الغشاء، هي سطوح الصفائح platelets عادة. يبلغ شلال التفاعلات ذروته بتوليد الفيرين وتُلمرّه بوساطة العامل XIII ليكون جُلطّة clot الفيرين.



- * مثبّط بالوافارين.
- ° مثبّط بالهيبارين.
- ♣ مثبّط بالثرومين.
- P1 فسفوليبيد؛ TF العامل النسيجي؛ البروتينات C، S وبثبطان العاملين V و VIII
- مضاد للثرومين يثبط الثرومين و IX، Xa، XIIa.
- a: العامل المثفل
- HMWK: مولّد الكينين المرتفع للوزن الجزيئي.

الشكل 1.28: نظام التخثر الدم (انظر النص)

إنّ زمن الثروثرومين (PT)، الذي عادة ما يعبر عنه بالنسبة الطبيعية الدولية (INR) لتضبيب المعالجة بمضادات التخثر الفموية، يُقيّم نظام التخثر الخارجي على نحو رئيسي. وإن زمن الثروموبلاستين المُنشّط جزئياً (APTT)، المعروف

بالعضل وتحت الجلد أو فمويًا. ويعتمد الطريق المُفضَّل على الحاجة الملحة لتصحيح الميل إلى النزف haemorrhagic. وينبغي تجنُّب الطريق داخل العضل عندما تطول النسبة الطبيعية الدولية INR كثيرًا، إذ قد يتحرَّض النزف الموضعي داخل العضل؛ ويتباين الامتصاص تحت الجلد s.c. وعلى الرغم من اختطار التفاعل الأرجي، فإنَّ الطريق داخل الوريد يضمن الإيتاء السريع.

فسفات ميناديول الصوديوم Menadiol sodium phosphate (فيتامين K₃، Synkavit) المضاهي التخليقي للفيتامين K، الذواب في الماء، هو الأفضل في حالة سوء الامتصاص malabsorption أو في حالات عوز جريان الصفراء. والسيِّئة الوحيدة أنَّه يستغرق 24 ساعة كي يعمل، ولكن تأثيره يدوم عدة أيام. وأما الجرعة بالفم فهي 5 - 40 ميلي غرام يوميًا.

يسبب فسفات ميناديول الصوديوم بجرعات متوسطة فقر الدم الانحلالي، ولذا ينبغي عدم إعطائه للولدان أي الحديثي الولادة neonates، ولاسيما للمصابين بعوز نازعة هيدروجين الغلوكوز - 6 - فسفات G6PD؛ فأكبادهم غير الناضجة غير قادرة على التغلب على عبء/حمولة البيليروين الثقيل، ويوجد خطر من اليرقان النووي kernicterus.

تتضمَّن مضاهيات الفيتامين K الذواب في الدهن المتاحة في بعض الدوَل الأسيتوميناثون acetomenaphthone والميناثون menaphthone.

دواعي استعمال الفيتامين K أو مضاهياته

Indications for vitamin K or its analogues

- النزف أو التهديد بالنزيف بسبب مضادات التخثر الكومارينية coumarin أو الإندانديون indandione. يُفضَّل الفيتوميناديون phytomenadione لفعله الأسرع؛ تتباين تدابير تقدير الجرعات بحسب درجة الإلحاق والاستطباب الأصلي لمضاد التخثر.
- مرض النزف عند الوليد الذي ينشأ خلال الأسبوع الأول من الحياة، وعادةً ما بين الأيام 2 - 7 (وأيضاً مرض النزف الآجل الذي يحصل في الشهور 6 - 7). ويوصى

(البروثرومبين/ طليعة الثرومبين)، IX, VII, X، أما البروتينات المضادة للتخثر (المنظَّمة) فهي البروتينات S, C. يتحوَّل الشكل المُختَزَل reduced للفيتامين K أثناء إضافة الكربوكسيل على الموضع - غاما من البروتينات بواسطة الكربوكسيلاز المعتمدة على الفيتامين K، إلى إيبوكسيد epoxide، وهو ناتج أكسدة، مما يُنقص بالنتيجة مرةً ثانية إنزيمياً من فعالية الفيتامين K، أي توجد حلقة تحويل يَنسِي interconversion (حلقة الفيتامين K) بين إيبوكسيد الفيتامين K والفيتامين K المُختَزَل أو الفَعَال (KH₂). عندما يكون الفيتامين مُعَوَّزاً أو يتثَبَّط فعله بالأدوية، تُنتج بروتينات تخثر لا يمكنها الارتباط بالكالسيوم Ca⁺⁺؛ يفشل حدوث إرتباطها الحرج فيزيولوجياً مع سطوح الأغشية، وهذا يُخلَّ بِألية التخثر. ويدعى هذا البروتين المنزوع الكربوكسيل بالبروتين المُحرَّض في غياب الفيتامين K، أو PIVKA.

العَوَز Deficiency قد ينشأ مما يلي:

- فشل الصفراء في دخول الأمعاء، ومثال ذلك، اليرقان الإنسدادي أو الناسور الصفراوي.
- متلازمات سوء الامتصاص المُحدَّدة، ومثال ذلك، مرض البطن coeliac، أو بعدَ قطع الأمعاء الدقيقة عند البالغ.
- نقصان نبيت flora السبيل الهضمي عند الوليد أي عند الرضيع الحديث الولادة مثلاً ونادراً بعد مضادات المِكروب الواسعة الطيف.

تتوافر مستحضرات الفيتامين K التالية:

الفيتوميناديون phytomenadione (الفيتوناديون Kona- kion phytonadione)، يعمل الفيتامين K1 الذواب في الدهن الموجود طبيعياً، في خلال 12 ساعة تقريباً وينبغي تصحيح النسبة الطبيعية الدولية INR في خلال 24-48 ساعة. ويستخدم مستحضر ويردي في الطوارئ ويجب إعطاؤه ببطء حيث قد يحدث تفاعل تأقي مع تورُّد الوجه، والتعرق، والحُمى، وتيبس الصدر، والزُّراق cyanosis والوهْط collaps الوعائي المحيطي. ويبدو المصابون بالمرض الكبدي المزمن ومن يتناولون مُناهضات المستقبله الهستامينية H₂ أكثر ميلاً للتفاعل. ويمكن استخدام الفيتوميناديون من ناحية ثانية

(Ione). وقد اكتُشِفَت مُناهضات الفيتامين K كنتيجة للتقصي عن مرض النزف في الماشية الذي أصاب المزارعين بالطاعون في السهول الشاسعة من الولايات المتحدة الأمريكية أثناء العشرينيات 1920s. الاضطراب الذي كان سببه نقص بروثرومين الدم نجم عن ابتلاع اليرسيم الحلو sweet clover الفاسد الملوّث بالذيفانات Toxins النوعية. وقد استفرّد المركب 3,3'-ميثيلين - بيس-4-هيدروكسي كومارين من الملوّثات الجرثومية في الكَلأ الفاسد ووجد أنه يُسبّب متلازمة مشابهة لَعَوَز³ الفيتامين K. أُدخِلَ اليبس هيدروكسي كومارين bishydroxycoumarin (ديكومارول) إلى الممارسة السريرية كمضاد تخثر في الأربعينيات 1940s وتبعته مُناهضات الفيتامين K المتعلقة به كيميائياً؛ تتشارك جميعها بالبنية الحلقية نفسها مع الفيتامين K. والوارفارين هو الأكثر استعمالاً.

الوارفارين Warfarin

طَوَّرَ الفعل **Mode of action**. يتأكسد الفيتامين K الفعّال (KH₂) إلى إيوكسيد epoxide أثناء إضافة الكربوكسيل على الموضع غامقا γ-carboxylation في عوامل التخثر II (البروثرومين)، IX, X و (وأيضاً البروتينات المنظمة المضادة للتخثر C و S) في الكبد، ويجب أن يُخْتَزَلَ بواسطة إنزيمات مختزلة إيوكسيد الفيتامين K ومختزلة الفيتامين K vitamin K reductase ليصبح فعالاً مرة ثانية (حلقة الفيتامين K). تتشابه الكومارينات بنويماً مع الفيتامين K وتثبّت تنافسياً كلاً من مختزلة إيوكسيد الفيتامين K ومختزلة الفيتامين K، ممّا يَحُدُّ من إتاحة الشكل المُخْتَزَلَ الفعّال للفيتامين لتشكيل بروتينات التخثر (ومضادات التخثر). وتُزاح النتيجة الإجمالية في توازن الإرقاء نحو تفضيل الفعل المضاد للتخثر بسبب تراكم بروتينات التجلط مع الغياب أو النقصان في مقرات الكربوكسيل γ-(PIVKAs). ولا يحدث هذا الانزياح إلى أن تُصنَّع البروتينات الوظيفية المعتمدة على الفيتامين K قبل تصفية الدواء المُعطى من اللوزان. تُحدّث العملية بمعدلات

بالوقاية¹ أثناء فترة التعرض للفيتامين K (الفيتوميناديون، على شكل Konakion) 1 ميلي غرام حقناً مفرداً بالعضل عند الولادة. ويمكن إعطاء الفيتامين K بالفم كبديل على جرعتين من مستحضر غروانسي colloidal (مزبلة مخلوطة mixed micelle) للفيتوميناديون في الأسبوع الأول. وينبغي أن يتناول من يرضعون من الثدي بحوالي 2 ميلي غرام إضافية عند الشهر الأول من العمر. ولا يحتاج نظام تغذية الرضع babies لهذه الإضافة الأخيرة إذ يحتوي الصيغة الغذائية formula كمية من الفيتامين K. وقد هدأت المخاوف من احتمال أن يسبب الفيتامين k السرطان الطفولي.

• نقص بروثرومين الدم بسبب متلازمات سوء الامتصاص المعوي. ينبغي استعمال فسفات ميناديول الصوديوم menadiol sodium phosphate لأنه ذواب في الماء.

الأدوية التي تقي من التخثر: مضادات التخثر

DRUGS THAT PREVENT COAGULATION: ANTICOAGULANTS

ثمة غمطان من مضادات التخثر وهي:

غير مباشرة المفعول indirect-acting: تُستغرق أدوية الكومارين² coumarin والإندانديون indandione حوالي 72 ساعة لتصبح فعالة تماماً، وتعمل لأيام عدة، وتحتلّ قمواً ويمكن معاكسة مفعولها بواسطة الفيتامين K (انظر لاحقاً).

مباشرة المفعول direct-acting: الهيبارين heparin، والهيرودين hirudin، والبفاليرودين bivalirudin والأغاتروبان argatroban فعالة وسريعة، وتعمل لبضع ساعات فقط ويجب إعطاؤها حقناً.

مضادات التخثر غير مباشرة المفعول

Indirect-acting anticoagulants

تتضمن الكومارينات، الوارفارين warfarin وأسينوكومارول acenocoumarol (نيكومالون nicouma-

³ Campbell H, A Link; K P 1941 Studies on the haemorrhagic sweet clover disease IV: the isolation and crystallization of the haemorrhagic agent: Journal of Biological Chemistry, 138: 21.

¹ كُتِبَ الرصفان الوطني البريطاني.

² توجد الكومارينات في العديد من النباتات وهي هامة في صناعة العطور؛ تعزى رائحة الكَلأ والعشب المحصودين حديثاً للكومارينات.

مختلفة لعوامل التخثر الإفرادية (العمر النصفى للـ VII هو 6 ساعات، وللـ IX و X 24 ساعة، وللبروترومين 72 ساعة). وأكثر من ذلك، تملك البروتينات المضادة للتخثر C و S عمراً نصفياً أقصر من بروتينات طلائع التخثر ويخلق الانحطاط الأسرع في تركيزها حالة فرط تخثر عابر. وقد يكون هذا خطيراً على المصابين بالعوز الموروث للبروتين S و C الذين قد يُطَوِّرون نُخْرًا جلدياً ويَبْررون بدء مضاد التخثر مع الهيبارين إلى أن يُنَجَز تأثير الوارفارين جيداً. وهكذا يتأجل تأثير الوارفارين المضاد للتخثر ويجب بالواقع إعطاء الدواء لمدة 4-5 أيام قبل أن يُعَدَّ التأثير علاجياً على نحو ملائم. وأكثر من ذلك، لا تعكس النسبة الطبيعية الدولية INR على نحو يعول عليه حماية مضاد التخثر أثناء هذا الطور البدئي، لأن العوامل المعتمدة على الفيتامين K تنتهي بمعدلات (بسرعات) مختلفة. إن الميزة العظيمة للوارفارين عن الهيبارين هي إمكانية إعطائه فموياً. أما سيئته الرئيسية فهي التلكنو في الوقت قبل أن يُظهر تأثيره، ويعزى ذلك إلى طَرَز فعله غير المباشر. ويوجد تلكنو مشابه في الوقت عند تعديل جرعة الوارفارين أو إيقافه إذ إن العمر النصف للبروتينات غير الوظيفية مساو تقريباً للبروتينات الوظيفية.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الوارفارين سريعاً من السبيل المدي المعوي، ومثل جميع مضادات التخثر الفموية، يرتبط أكثر من 90% منه مع بروتينات البلازما. ويُهيى فعله بالاستقلاب في الكبد. إن الوارفارين (عمر النصف 36 ساعة) مزيج راسيمي racemic من مقادير متعادلة تقريباً لمصاوغين isomers للوارفارين، S (العمر النصفى 35 ساعة) و R (العمر النصفى 50 ساعة)، أي إنه تأثير لدوائين. ويعد الوارفارين S أقوى بأربع مرات من الوارفارين R. وتؤثر الأدوية التي تتداخل مع الوارفارين في هذين المصاوغين بطريقة مختلفة.

الاستعمال Uses. الوارفارين هو دواء الاختيار كمضاد للتخثر، لفعاليته التي يعول عليها ولأنه يسبب وقوعاً أقل للآثار الضائرة. تُرصد المعالجة بإجراء اختبار زمن البروترومين. وعادة ما يُجرى الاختبار بالثروموبلاستين المُعَيَّر ويُعبَّر عن

النتيجة بالنسبة الطبيعية الدولية (INR)، وهي نسبة زمن البروترومين للمريض إلى الشخص الطبيعي (الذي لا يتناول مضاد التخثر) مع أخذ حساسية الثروموبلاستين المستخدم في الحسبان. يشيع البدء بمضادات التخثر الفموية عند المرضى المتناولين سابقاً للهيبارين. تُعكس النسبة الطبيعية الدولية INR بدرجة يعول عليها درجة فعالية البروترومين شرط أن يكون زمن الثروموبلاستين المُنَشَّط جزئياً (APTT)، هو قياس للتأثير المضاد للتخثر الهيبارين، انظر أدناه) ضمن المجال العلاجي (2.5 - 1.5 - ضعف الشاهد). إن المعالجة بالوارفارين مع نسبة طبيعية دولية في المجال العلاجي لا تُطيل APTT.

الجرعة Dose. ثمة تباين كبير بين الأفراد في متطلبات الجرعة. وعادة ما يتم بدء المعالجة بحوالي 10 ميلي غرام يومياً لمدة يومين، مع تضبيب جرعة الصيانة وفقاً للنسبة الطبيعية الدولية INR باستخدام بروتوكول راسخ⁴.

ينبغي ضبط مستوى مضاد التخثر لِيُقَابِل الاختطار المُدْرَك للثخثر thrombosis، عبر الدلائل الإرشادية التالية⁵:

- النسبة الطبيعية الدولية INR 2.0 - 2.5 الوقاية من الخثار الوريدي العميق بما في ذلك الجراحة عند مرضى الاختطار المرتفع (2.0 - 3.0 لجراحة الورك وعمليات عظم الفخذ femur المكسور).

- INR 2.0 - 3.0 معالجة الخثار الوريدي العميق؛ والصمة embolism الرئوية؛ والصمة المجموعية؛ والوقاية من الانصبام الحفاري الوريدي في احتشاء عضل القلب، والتضييق المترالي mitral stenosis مع الصمة embolism والمجتمات الإقفارية العابرة؛ والرجفان الأذيني.

- INR 3.0 - 4.5 خثار الوريد العميق الراجع والصمة الرئوية؛ والمَرَض الشرياني بما في ذلك احتشاء عضل القلب؛ وصمامات القلب الميكانيكية البديلة.

الآثار الضائرة Adverse effects. إن النزف أشيع

⁴ Fenneerty A et al 1988 British Medical Journal 297: 1288-1288.

⁵ British Society for Haematology 1990 Guidelines on oral anticoagulation, 2nd edn. Journal of Clinical Pathology 43: 177-183 (Reproduced with permission).

حوالي 6 ساعات.

يُبلغ عن شذوذات في الجهاز العصبي المركزي CNS (صغر الرأس microcephaly، وشلل الأعصاب القحفية) مع استعمال الوارفارين في أي مرحلة من الحمل ويُفترض أن تكون بسبب النزف داخل القحف.

ويمكن تدبير النزف أو فرط مضاد التخثر بوساطة الحالة السريرية والمعدل الطبيعي الدولي:⁷

• النزف المهدد للحياة أو للأعضاء الرئيسية. يُنجز العكس السريع للفعل المضاد للتخثر، إضافة لتعويض الدم، برُكازة معقد البروثرومين (تحتوي العوامل IX، II و X وتُعطي ويردياً بمقدار 50 وحدة من العامل IX لكل كيلو غرام من الوزن أو البلازما الطازجة المجمدة).

عندما تقتضي الضرورة القيام بعكس كامل للفعل المضاد للتخثر anticoagulation، يعطى الفيتوميناديون phetome-nadione 5 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء. وهذا يجعل المريض حَرَوْنًا refractory تجاه مضاد التخثر الفموي (لكن ليس للهيبارين) لحوالي أسبوعين. لذا يجب تقييم اختطار الخثار المُختَلَق هذا لكل مريض وقد يُقضى بعدم قبوله عند بعض المرضى، ومثال ذلك، ذوي صمامات القلب البديلة. وينبغي إيقاف الوارفارين للنزف الأقل وخامة. يمكن إعطاء الفيتوميناديون 0.5 - 2 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء عندما يكون التصحيح السريع للنسبة الطبيعية الدولية INR ضرورياً.

• $INR < 7$ لكن بدون نزف. صَحَّح عبر إيقاف الوارفارين، وإعطاء الفيتوميناديون 0.5 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء إذا كان ذلك ملائماً.

• $INR 4.5-7.0$. تَدَبَّر بمنع إعطاء الوارفارين لمدة 1 - 2 يوم ومن ثم مراجعة النسبة الطبيعية الدولية INR.

• $INR 2.0-4.5$ (المجال العلاجي). ينبغي الاستقصاء الكامل للنزف، ومثال ذلك، النزف من الأنف، والنزف من السبيل الهضمي أو الكلوي، فكثيراً ما يوجد سبب موضعي.

مضاعفة للمعالجة بالوارفارين. ويبلغ وقوع النزف الرئيسي حوالي 5%، كل عام⁶ وغالباً ما يوجد اختطار يمكن استعرافه، ومثال ذلك، نقص صفيحات الدم، ومرض الكبد أو عَوَز الفيتامين K، واضطراب التخثر الداخلي المنشأ، والسرطان أو الجراحة الحديثة. إن ضعف السيطرة الطبيعية على مضاد التخثر أو التأثير الدوائي مع الوارفارين يزيد الاختطار. ويميل النزف للحدوث أكثر في السيلين الهضمي والكلوي، وفي الدماغ عند المصابين بالمرض الوعائي المخي cerebrovascular.

أما التفاعلات الجلدية، فضلاً عن الفرغرية purpura والكدمات ecchymoses عند من يفرطون في استعمال مضاد التخثر، تتضمن فرط التحسس، والطفح، والتعلبة alopecia. وقلماً يحدث نخر الجلد بسبب خليط من النزف والخثار عندما يُقَطَّع تحريض المعالجة بالوارفارين فجأةً و/أو عندما يكون المريض مصاباً بعوز وراثي أو مكتسب معين للبروتين C المضاد للتخثر أو غيم عامله البروتين cofactor protein S؛ ويمكن أن يكون خطيراً.

قد يصيب الوارفارين المستعمل في بداية الحمل الجنين (بغير النزف). فيُسَبَّب اضطرابات عضلية (5%) (الجهة العقدية bossed forehead، والأنف المنخفض sunken nose، وتورم التكلس في المشاشات epiphyses) وغياب الطحال. ينبغي نصح النساء اللواتي يستعملن الوارفارين لمدة طويلة بتجنب الحمل أثناء تناوُّهن الدواء. ينبغي إعطاء الهيبارين قبيل الحمل واستمراره في الأثلوث الأول من الحمل، وينبغي بعد ذلك أن يحلَّ الوارفارين محله، إذ إن استمرار التعرض للهيبارين قد يسبب تخلخل العظم osteoporosis. ثم ينبغي إيقاف الوارفارين قرب الولادة لأنه يسبب نقص بروثرومين الدم عند الولدان وتُعد السيطرة عليه غير دقيقة من حيث المأمونية على الولادة؛ فيمكن اللجوء لاستخدام الهيبارين في هذه المرحلة إذ يمكن قطعه قبل الولادة مباشرةً حيث يزول تأثيره في

⁶ في دراسة على 261 مريض تناوَّلوا الوارفارين warfarin لمدة 221 سنة من إجمالي حياة المرضى، جرى التبليغ عن نزف رئيسي عند 5.3% بعد سنة و10.6% بعد سنتين. Gitter MJ et al 1995 Mayo Clinic Proceedings 70: 275 - 733.

⁷ استناداً إلى توصيات الجمعية البريطانية للدعويات.

سحب مضاد التخثر الفموي Withdrawal of oral

anticoagulant. إن ميزان البيئة، هو أن السحب المفاجئ كمقابل للسحب التدريجي للمعالجة لن يُضيف بحد ذاته شيئاً إلى اختطار الانصمام الخثاري، لأنّ التخليق المُتحدّد لعوامل التجلط الوظيفية المعتمدة على الفيتامين K يستغرق بضعة أيام.

التأثرات Interactions. يجب أن يكون تضبيب مضاد التخثر الفموي دقيقاً من حيث المأمونية والنجاعة. وعندما يكون من الواجب استعمال دواء يُعدّل فعل الوارفارين، فينبغي رصد النسبة الطبيعية الدولية INR عدة مرات وضبط جرعة الوارفارين في أثناء فترة تأسيس الدواء الجديد حتى الوصول إلى جرعة الوارفارين العلاجية الثابتة؛ نحتاج أيضاً إلى الرصد الحريص أثناء سحب الدواء المتأثر.

تُعرّف القائمة التالية، على الرغم من عدم شموليتها، تلك الأدوية التي ينبغي تجنبها، والأدوية يمكن استعمالها على نحو مأمون مع الوارفارين.

• **المسكنات Analgesics** تجنّب إن أمكن، جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بما فيها الأسبرين (ما عدا احتشاء عضل القلب) بسبب تأثيرها المُهَيِّج للمخاطية المعدية وفعالها على الصفائح. يُعدّ الباراسيتامول مقبولاً، ولكن قد ترتفع الجرعات فوق 1.5 غرام/يوم قد ترفع النسبة الطبيعية الدولية INR. يثبّط البروبوكسيفين dextropro-poxyphen والمركبات التي تحويه، استقلاب الوارفارين، مثل co-proxamol، فينبغي تجنبها. ويُفضّل عنها الكوديين، وثنائي هيدروكودين والتوليفات مع الباراسيتامول، مثل co-dydramol.

• **مضادات الميكروب Anitmicrobials** إن الأزتريونام aztreonam، والسيفاماندول، والكلورامفينيكول، والسيروفلوكساسين، والكو-تريموكسازول، والإريثروميسين، والفلوكونازول، والإتراكونازول، والأكيثوكونازول، والميترونيدازول، والميكونازول، والأوفلوكساسين والسلفوناميدات (بما فيها الكو-تريموكسازول) تزيد التأثير المضاد للتخثر بآليات تتضمن التداخل مع استقلاب الوارفارين أو الفيتامين K. ويُسرّع الريفامبيسين والغريزوفولفين

استقلاب الوارفارين (التحريض الإنزيمي) فينقصان تأثيره. وقد تزيد مضادات الميكروبات القوية الواسعة، الطيف، مثل التدابير المُستأصلة للملويات البوابية *Helicobacter* (راجع الفصل 31)، حساسية الوارفارين بإنقاصها للنبيت flora المعوي الذي يُنتج الفيتامين K.

• **مضادات الاحتلاج Anticonvulsants** يُسرّع الكاربامازين، والفيوباريتال والبريميدون primidone استقلاب الوارفارين (التحريض الإنزيمي)؛ ويُعدّ تأثير الفينيتوين مُغيّراً. أمّا الكلونازيام وفالبروات الصوديوم فمأمونان.

• **مضادات اضطراب نظم القلب cardiac antiarrhythmics** يقوّي الأميودارون، والبروبافينون وربما الكينيدين تأثير الوارفارين ويتطلّب ضبط الجرعة، أمّا الأتروبين، والايروبيراميد disopyramide والليغوكاين فلا تتأثر مع الوارفارين.

• **مضادات الاكتئاب Antidepressants** قد تُحسّن مثبطات إستراداد السيروتونين تأثير الوارفارين ويُمكن استخدام مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات.

• **الأدوية المعدية المعوية Gastrointestinal drugs** تجنّب السيميتيدين والأوميبرازول التي تثبط تصفية الوارفارين R، والسكرالفا sucralfat التي قد تُخلّ بامتصاصه. يمكن استخدام الرانيتيدين ولكن ينبغي ضبط النسبة الطبيعية الدولية INR عندما تكون الجرعة مرتفعة. وتُعدّ معظم مضادات الحموضة مأمونة.

• **الأدوية الخافضة للشحوم Lipid-lowering drugs** تعزّز الفيبيرات fibrates وبعض الستاتينات التأثير المضاد للتخثر. ويُفضّل تجنّب الكوليستيرامين لأنه قد يُخلّ بامتصاص كل من الوارفارين والفيتامين K.

• **الهرمونات الجنسية Sex hormones and hormone antagonists** ومُناهضات الهرمونات. تزيد الإستروجينات تخليق بعض عوامل التجلط المعتمدة على الفيتامين K وتُفضّل مانعات الحمل البروجيستينية progestogen فقط. وتُحسّن ضوّد الهرمون، أي الدانازول danazol، والفلوتاميد flutamide والتاموكسيفين tamoxifen من تأثير الوارفارين. • **المُرَكِّبات ومُزِيلَات القلق Sedatives and anxiolytics** يمكن

استعمال البنزوديازيبينات.

يوجد في الحبيبات الإفرازية للخلايا البدينة mast cells ويُحضّر تجارياً من أحد أنواع النسيج الحيواني (من المخاطية المعوية للخنزير أو من رئة البقر بصورة عامة) لإعطاء مستحضرات تتباين في الوزن الجزيئي من 3000 - 30000 (الوسطي 15000). وهو أقوى حمض عضوي في الجسم ويحمل في المحلول شحنة كهربية سالبة. وتُحضّر الهبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMW) (وسطي الوزن الجزيئي 4000 - 6500) من الهبارين المعياري بإحدى التقنيات الكيميائية وتحتوي المستحضرات التجارية (دالتيارين - dalteparin، إنوكسابرين enoxaparin، تينزابارين tinzaparin) على أجزاء/كسور fractions مختلفة تُعرض حرائك دوائية مختلفة أيضاً.

طَرَزُ الفعل Mode of action. يعتمد الهبارين في فعله المضاد للتخثر على وجود سلسلة مفردة من بروتين سكري glycoprotein هو مضاد الثرومبين antithrombin (سابقاً مضاد الثرومبين III) في البلازما، وهذا المضاد المُثَبِّط موجود طبيعياً لعوامل التخثر المُنَشَّطة للمسلكين الداخلي intrinsic والشائع بما في ذلك الثرومبين والعامل Xa والعامل IXa (الشكل 1.28). ويُعدّ مضاد الثرومبين مضاهناً لعدّد من أفراد عائلة ضد التريسين ألفا₁-antitrypsin لمثبطات البروتياز السيرينسي serine protease inhibitors (السيرينات serpins). يرتبط الهبارين عند إعطائه بالوريد بمضاد الثرومبين مما يؤدي إلى تنشيط سريع لانزيمات البروتياز في مسلك التخثر. وبوجود الهبارين يصبح مضاد الثرومبين أكثر فعالية وسرعة (1000 مرة تقريباً) إن التثبيط أنياً بالأساس. يُحرّض ارتباط الهبارين بمضاد الثرومبين تبدّلاً مُهايئاً في مضاد الثرومبين مما يُمكِّن الهبارين في مكان ما، بحيث يتّبعه تفاعل سريع مع البروتياز المستهدف. يُنقص هذا التفاعل بدوره إلفة مضاد الثرومبين للهبارين، مما يسمح للهبارين بالافتراق عن مضاد الثرومبين/معقد البروتياز وتخفيف تأثيرات إضافية لمضاد الثرومبين/بروتياز.

تُكمن أهمية تثبيط العامل Xa في أن هذا العامل خطوة حاسمة في كل من نظامي التخثر الداخلي والخارجي وأن

مُناهضات أخرى للفيامين Other vitamin K antagonists يُعدّ الاسينوكومارول acenocoumarol (النيكومالون nicoumalone) مشابهاً للوارفارين ولكنه قلماً يُستخدم؛ يُطرح في البول دون تبدل غالباً (عمر النصف 24 ساعة). وقد استُبعدت مضادات التخثر أي الإندانديون indandione عملياً بسبب الآثار الجانبية الأرجية غير المتعلقة بالتخثر؛ لا يزال الفينينديون phenindione (عمر النصف 5 ساعات) متاحاً ولكنه قليل الاستخدام أيضاً.

مضادات التخثر المباشرة المفعول: الهبارين

Direct-acting anticoagulants: heparin

اكتُشف الهبارين من قبل طالب الطب J. McLean، الذي يعمل في مدرسة Johns Hopkins الطبية عام 1916. فقد سعى لتكريس عام لبحث فيزيولوجي حين انكبّ على دراسة "المادة الثروموبلاستية thromboplastic (المُحلّطة clotting) في الجسم". فوجد أن خلاصات الدماغ والقلب والكبد قد سرّعت التجلّط ولكن تدهورت الفعالية أثناء التخزين. ولم تفشل خلاصة الكبد، التي حَفَظَها للمدة الأطول، في تسريع التجلّط فحسب بل أحرّثه فعلياً. وقد قال في بيانه وروايته الشخصية ما يلي:

بعد اعتبارات أكثر وتحضير وجبات batches أخرى من فسفاتيد الكبد heparophosphatid، ذهبت صباح أحد الأيام إلى باب مكتب الدكتور Dr. Howell، وكنت واقفاً عند الباب (وكان جالساً في مقعده)، فقلت "دكتور Howell، لقد اكتشفت مضاد الثرومبين antithrombin". لقد كان كثير الشكوك. لذلك طلبت من Deiner John Schweinhant أن يجعل هرة تنزف في ورق صغير مائلاً إياه بالدم، وحرّكته مع جميع وجبات batch الفسفاتيد الكبدي heparophosphatides، ووضعت هذا على طاولة مختبر الدكتور Howell وسألته أن يخبرني متى يتجلّط. ولم يتجلّط أبداً (لقد كان الهبارين⁸).

الهبارين هو عديد سكاريد مخاطي مُسَلِّفٌ sulphated

⁸ يُقدّم Mclean بياناً أسراً عن جهوده في شقّ طريقة خلال المدرسة الطبية، واكتشافه الهبارين في Mclean J1959 Circulation XIX: 75.

تُعد الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي LMW أقل ارتباطاً بالبروتين وذات شاكّة قابلة للتكهّن من حيث علاقة الجرعة بالاستجابة عند إعطائها تحت الجلد أو بالوريد s.c. أو i.v. وتمتلك أيضاً عمراً نصفياً أطول من مستحضرات الهيبارين المعيارية.

رصد المعالجة بالهيبارين Monitoring heparin therapy. يُسيطر على المعالجة بالهيبارين عبر زمن الثرومبوبلاستين المُنشّط جزئياً (activated partial thromboplastin time (APTT) ويكون المجال العلاجي الأمثل 1.5 - 2.5 ضعف الشاهد (ويُحذّر أن يكون APTT للمريض نفسه قبل المعالجة). أمّا الطريقة البديلة فهي قياس التركيز البلازمي للهيبارين باستعمال مقايضة مُضاد الـ Xa، وغايتها أن يكون التركيز العلاجي 0.1 - 1.0 وحدة/ملي لتر. لا تقوم الجرعات العلاجية للهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW بإطالة زمن APTT، ولها حرائك دوائية قابلة للتكهّن، ويمكن إعطاؤها باستعمال القيم الخوارزمية (الجبرية) المضبوطة مع وزن الجسم بدون الرصد المخبري. ويمكن استعمال مقايضة مُضاد Xa عند الضرورة لقياس مستوى الهيبارين.

الجرعة Dose. معالجة للثخثر الموطّد. إن التدبير الوريدي الشائع بالهيبارين المعيارية اللائحة هو بُلعة bolus بالحقن الوريدي لحوالي 5000 وحدة (أو 10000 وحدة في الإنصمام الرئوي الوخيم) متبوعة بمعدّل ثابت بالتسريب الوريدي لحوالي 1000 - 2000 وحدة في الساعة. ويمكن بدلاً من ذلك إعطاء 15000 وحدة تحت الجلد s.c. كل 12 ساعة ولكن تكون السيطرة أقلّ اكتمالاً. ينبغي قياس APTT كل 6 ساعات بعد بدء المعالجة وإحكام معدّل الإعطاء لإبقاء زمن APTT ضمن النسبة العلاجية المثلى 1.5 - 2.5؛ ويتطلّب ذلك قياسات يومية لزمن APTT ويفضل بين الساعة التاسعة والساعة الثانية عشرة (ظهراً) لأن التأثير المضاد للثخثر للهيبارين تبدّلات يومية.

أدت الملائمة (وكذلك المردود) في المعالجة بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW إلى تبدّلات منتشرة في الممارسة. يمكن معالجة المصابين بالانصمام الخثاري الوريدي

الهيبارين فعال بكميات صغيرة. وهذا يوفرّ المعقولة لإعطاء جرعة هيبارين منخفضة للوقاية من تكوين الخثرة thrombus. وقد وجد على المستوى الجزيئي أن سعة capacity الهيبارين في تثبيط العامل Xa تعتمد على متواليّة سكاريد خماسي pentasaccharide نوعية يمكن عزلها في أجزاء ذات وزن جزيئي وسطي 5000 (هيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMW heparins). وتثبّت هذه الهيبارينات، أي LMW، العامل Xa بجرعة مشابهة للهيبارين المعيارية ولكنها ذات فعالية مضادة للثرومبين قليلة جداً. هذه الأجزاء قصيرة جداً في تثبيط الثرومبين وهو الفعل الرئيسي للهيبارين التقليدي (وسطي الوزن الجزيئي 15000). يرتبط الفيرين المتكوّن في الدوران مع الثرومبين ويحميه من إزالة الفعالية بواسطة معقد الهيبارين - مضاد الثرومبين، ممّا يوفرّ تفسيراً إضافياً للحاجة لجرعات أكبر من الهيبارين لإيقاف إمتداد الخثرة أكثر منه تكوينها. ويثبّت الهيبارين أيضاً الثرومبين عن طريق مثبطات أخرى، ويُسرّع بالتراكيز الأكبر تفعيل البلاسمينوجين ويثبّت تكثّس الصفائح.

وفضلاً عن خواصه المضادة للثخثر، يثبّت الهيبارين تكاثر خلايا العضلات الملساء الوعائية ويكتشف في تولّد الأوعية angiogenesis. ويثبّت الهيبارين أيضاً مظاهر محدّدة من الاستجابة الالتهابية؛ يبين ذلك في البرء السريع من الالتهاب المصاحب لثخثر الوريد العميق عند إعطاء الهيبارين.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُمتصّ الهيبارين بدرجة ضعيفة من السبيل المعدي المعوي، ويُعطى بالوريد أو تحت الجلد؛ يكون تأثيره سريعاً بعد وصوله إلى الدم. يرتبط الهيبارين مع بروتينات بلازمية عديدة ومع مقرات على الخلايا البطانية endothelial؛ يُؤخّذ من قبل خلايا الجهاز الشبكي البطاني ويُصفّى بعضه بالكلية. وبسبب هذه العوامل يبدو أن إزالة الهيبارين من البلازما تكتنف توليفاً لعمليات من الرتبة صفر والرتبة الأولى، بحيث يتبدّل العمر النصفى للتأثير البيولوجي بطريقة غير متناسبة مع الجرعة، فيكون العمر النصفى 60 دقيقة بعد إعطاء 75 وحدة لكل كيلوغرام وحوالي 150 دقيقة بعد إعطاء 400 وحدة لكل كيلو غرام من الوزن.

المستقرة) unstable angina، بالتوليف مع الأسبرين.

الآثار الضائرة Adverse effects. يُعدّ النزف المضاعفة

complication الحادة الرئيسية للمعالجة بالهيبارين. وهو غير شائع ولكن يبدو أصحاب الوظيفة الكبدية أو الكلوية المُختلة، والمصابين بالسرطانة carcinoma، ومن تجاوزوا 60 عاماً من العمر، أكثر إخطاراً. وتتصاحب نسبة APPT >3 مع زيادة احتمال النزف 8 مرات.

يحدث نقص الصفائح المُحرّض بالهيبارين Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) المُميّز بالانصمامات الخُثرانية الشريانية والنزف، عند حوالي 2-3% من المرضى المتناولين للهيبارين المعيارى لمدة أسبوع أو أكثر (أقلّ عند المرضى المتناولين للهيبارين المنخفضة الوزن الجزيئي LMW). ويعزى ذلك إلى الضد الذاتى autoantibody المُوجّه ضد الهيبارين المصحوب بالعامل الصفحي 4، المُسبّب لتنشيط الصفيحة، ويشيع حدوثه مع الهيبارين المشتق من رئة البقر. وينبغي الاشتباه بوجود HIT عند أي مريض يهبط تعداد الصفائح لديه 50% أو أكثر بعد إعطاء الهيبارين، وعادةً ما يحدث بعد 5 أيام أو أكثر من بدء المعالجة (أو فوراً عندما يكون المريض قد تعرّض سابقاً للهيبارين). وقد يحتاج حوالي 30% من المرضى إلى البتر amputation أو قد يموتون.

ينبغي الاستبدال باستخدام دانا بارويد الصدوديوم danapa-riod sodium، أو الهيرودين hirudin أو أرغاتروبان argatroban عند المصابين بنقص الصفائح المُحرّض بالهيبارين HIT والخُثار البَيّن. لا يجب البدء بالوارفارين حتى إنحاز الفعل الملائم المضاد للتخثر بأحد هذه العوامل وعودة تعداد الصفائح إلى الطبيعي، إذ قد يحدث تخرّج للحلّد أو تفاقم للانصمام الخثاري. ولا تُعدّ الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي مناسبة، لوجود احتمال بتفاعل الضد antibody المتصالب cross-reactive.

قد يحدث تخلخل العظم osteoporosis ويتعلّق بالجرعة، ويمكن توقّعه مع جرعة 15000 - 30000 وحدة/يوم ولمدة 6 شهور. وأكثر ما يشاهد أثناء الحمل. أمّا الاختطار النسبي لتخلخل العظم بسبب الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي

الحاد على نحو مأمون وفَعَال بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي كمرضى خارجيين outpatients. وقد أثبتت الدراسات ذات النطاق الواسع أن معالجة المريض الخارجى المصاب بالخُثار الوريدي العميق (DVT) deep vein thrombosis الحاد، بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي غير المنضبط بوزن الجسم المصحح يُعدّ مأموناً وفعالاً ومثابة معالجة المريض الداخلى inpatient بالجرعة المضبوطة من الهيبارين المعيارى وريدياً^{9,10,11}. وقد أكّدت التحارب الإضافية مأمونية المعالجة بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي ونجاحها في الانصمام الرئوي الحاد¹² وأنّه يمكن معالجة 80% من المرضى غير المختارين المصابين بالانصمام الخثاري، على نحو مأمون كمرضى خارجيين¹³ outpatients.

الوقاية من الخُثار. ينبغي بعد العمليات أو بعد احتشاء عضل القلب إعطاء 5000 وحدة من الهيبارين غير المُحتَرَأ unfractionated تحت الجلد s.c. كل 8 أو 12 ساعة بدون رصد (هذه الجرعة لا تُطِيل APTT)، أو إعطاء 10000 - 5000 وحدة تحت الجلد s.c. كل 12 ساعة بحالة الحمل مع الرصد monitoring (باستثناء النساء ذوات الصمامات القلبية البديلة إذ يُحتجّن رسداً متخصّصاً).

أصبحت الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي أدوية مُفضّلة للوقاية أثناء الفترة المحيطة بالجراحة بسبب ملاءمتها. فهي فعالة ومأمونة مثل الهيبارين اللامُحتَرَأ للوقاية من الخُثار الوريدي (راجع ما سبق). ويكفي الإعطاء مرة يومياً تحت الجلد، إذ يُعدّ أمد تأثيرها أطول من أمد الهيبارين التقليدي ولا تتطلب رسداً مخبرياً. وتُعدّ الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي فعالةً مثل الهيبارين المعيارى على الأقل، للذئبة غير الثابتة (غير

⁹ Levine M et al 1996 New England Journal of Medicine 334: 677-6814.

¹⁰ Koopman M M W et al 1996 England Journal of Medicine 334: 682-687.

¹¹ The Columbus Investigators 1997 England Journal of Medicine 337: 657-662.

¹² Simonneau G et al 1997 England Journal of Medicine 337: 663-669.

¹³ Lindmarker P, Holmstrom M 1996 Journal of International Medicine 240: 395-401.

LMW فلم يوطد بعد.

تحدث تفاعلات فرط التحسس وكثر الجلد (المشاهدة لما يحدث مع الوارفارين) ولكنها نادرة. وقد غُزيت الثعلبة alopecia العابرة إلى الهيبارين ولكن قد تنجم عن المرض الانصمامي الخثاري الذي أعطي الدواء من أجله.

مُناهضة (تضاد) الهيبارين Heparin antagonism. تزول تأثيرات الهيبارين سريعاً إذ قلماً يتطلب استعمال مُناهض antagonist باستثناء ما بعد الإرواء خارج الجسم extracorporeal perfusion لجراحة القلب. ينعكس البروتامين protamine، أي البروتين المُستحصل من نطاف السمك، فعل الهيبارين المضاد للتخثر عند الحاجة للمُناهضة. وتعدّ قوته الأساسية basic على قدر القوة الحمضية acidic للهيبارين، مما يشرح فعله العاجل. إن 1 غرام من سلفات البروتامين المحقونة وريدياً تستعمل حوالي 100 وحدة من الهيبارين المأخوذ من المخاطية mucosa (mucous) أو 80 وحدة من الهيبارين المأخوذ من الرئة؛ لكن هذا السَلَم (الميزان) يتغير نزولاً عندما يعطى الهيبارين مسقاً بحوالي 15 دقيقة. يمتلك البروتامين نفسه بعض التأثير المضاد للتخثر فيجب تجنّب فرط الجرعات. ويجب أن لا تتعدى الجرعة العظمى 50 ميلي غراماً. لا تُعرف فعاليته عند المرضى المعالجين بالهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي LMW.

شبهات الهيبارين Heparinoids. إن دانابارينويد الصوديوم هو مزيج من أعماط عديدة من غليكوز أمينوغليكانات غير الهيبارينية المستخلصة من المخاطية المعوية للخنزير (84%) سلفات الهيبارين). وهو مضاد تخثر فعّال لمعالجة الخثار الوريدي العميق (DVT) وللوقاية عند المرضى المرتفعي الاختطار ولمعالجة المصابين بنقص الصفائح المصاحب للهيبارين.

استعمالات مضادات التخثر

USES OF ANTICOAGULANTS

مرض الوريد Venous disease

الانصمام الخثاري الوريدي الناجز Established venous thromboembolism يستعمل مضاد التخثر للوقاية

من امتداد الخثرة الموجودة، ريثما ينقص حجمها بتأثير الفعالية الطبيعية الحالة للخثرة thrombolytic. وبقي الفعل القوي المضاد للتخثر من تشكل الخثرة الطازجة، التي تكون أميل للانفصال والانصمام، لاسيّما إذا كانت في الأوردة الدانية الكبيرة؛ تُساعد أيضاً في إعادة استئفاء الأوردة وتنظيف الصمامات الوريدية من الخثرة، ولذا ينبغي الوقاية من العواقب الطويلة الأمد مثل التورم swelling في الساق والتقرح الركوندي stasis ulceration. أمّا مقرّ الخثار ومداه فينبغي إنجازه بوساطة الفائق الصوت الوريدي venous ultrasound. ويمكن معالجة معظم المصابين بالخثار الوريدي الداني أو خثار وريد الربلة (بطة الساق) calf بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي كمرضى خارجيين outpatient، ويضبط وفقاً للوزن ويُعطى مرةً أو اثنتين بحسب توصيات المُصنّعين. وينبغي الاستمرار لمدة 4 - 7 أيام إجمالاً وإلى حين تسوية علامات الخثار (الحرارة، وتورم الطرف limb). وينبغي أيضاً البدء بالوارفارين في الوقت نفسه مع الهيبارين. كما ينبغي معالجة مرضى الانصمام الرئوي الأعراضى في المستشفى بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW أو بجرعة وريدية كبيرة من الهيبارين غير المُحتَرَأ (راجع ما سبق).

قد يكون الوارفارين ضرورياً عند المصابين بالخثار الوريدي العميق DVT التالي لحدوث مُورَث precipitating (كجراحة تقويم العظم مثلاً orthopaedic)، ولمدة 6 أسابيع فقط إذا عاد المريض إلى حركته الطبيعية وزال العامل المُورَث. وينبغي أن يرتدي المريض جراباً ضاغطاً مُحكماً جيداً لزيادة الجريان في الأوردة العميقة، وتمارين الساق وأن يُشجّع على الحركة حالماً يزول الانزعاج ويُقلّ اختطار المعاودة مع مرور الوقت بعد الحدوث البدئي. وتكفي المعالجة بمضاد التجلط لمدة 3 شهور في حالات الخثار الوريدي العميق DVT غير المصحوب بمضاعفات الخثرة الرئوية. ويشيع في الممارسة استمرار المعالجة من 6 إلى 12 شهراً بوجود بَيَّة على الصمّة الرئوية.

ويمكن استخدام المعالجة الحالة للخثرة بالستروبتوكيناز streptokinase أو اليوروكيناز urokinase بالوريد من أجل الخثار المُهدّد للحياة مثل الانصمام الرئوي الرئيسي مع نقص

قد تنفذ المعالجة بمضاد التخثر الحياة في فرط ضغط الدم الرئوي الصُمّي الخثاري.

الوقاية من الخثار الوريدي Prevention of venous

thrombosis. يُنقّص مضاد التخثر الفموي اختطار الانصمام الخثاري في حالات يوجد فيها اختطار خاص. بعد الجراحة مثلاً. ولم تُقرّ مضادات التخثر الفموية على نطاق واسع لخطورة النزف من جهة والجهد المبذول في استمرار السيطرة عليها من جهة ثانية. ولقد أظهرت تحارب كثرة التأثير المحصّن للجرعات المنخفضة من الهيبارين (5000 وحدة كل 8 - 12 ساعة تحت الجلد) وحديثاً جداً للهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW (بالجرعة المضبوطة - بوزن الجسم/أو بالاختطار) ضد خثار وريد الساق العميق. والحقيقة الهامة هي الاستهلاك الأقلّ من الهيبارين للوقاية من الخثار مقارنة مع ما يُستهلك لمعالجة الخثار، لأن الهيبارين يعمل بتركيزه المنخفض على مرحلة باكورة من شلال cascade عوامل التخثر الذي يؤدي إلى تكوين الفيرين (انظر أعلاه).

يمكن استعمال جرعة منخفضة من الهيبارين اللامُخثَر أو الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW للوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي عند مرضى آخرين ذوي اختطار كبير كالانصمامات الناجمة عن المكوث الطويل في السرير وتقييد الحركة، مع السكتات المخية strokes، أو فشل القلب أو المرض الخبيث. وليس النزف العفوي بمشكلة مع هذه الطريقة من المعالجة المضادة للتخثر.

الدكستراتانات المنخفضة الوزن الجزيئي (انظر لاحقاً).

المرض القلبي الوعائي Cardiovascular disease

احتشاء عضل القلب الحاد Acute myocardial infarction. يستعمل مضاد التخثر مع الهيبارين لإنقاذ اختطار الانصمام الخثاري الوريدي، واختطار الصمّات emboli وحجمها ولإنقاذ الخثرات thrombi الجدارية عقب احتشاء عضل القلب الحاد.

ينبغي مراعاة العمل المضاد للتخثر الطويل الأمد.

للوارفارين، للوقاية من الانصمام الخثاري لأي مصاب بضخامة الأذين الأيسر أو بانخفاض إنتاج القلب cardiac output أو بالرجفان الأذيني الانتيابي paroxysmal أو المُخثَر/الناجز (مع مرض صمام قلب أو بدونه). وحين لا يُعدّ الوارفارين مناسباً، فقد يستبدل باستعمال الأسبرين، إذ بقي من السكتة stroke عند المرضى المصابين بالرجفان الأذيني، ويُعتدّ أنه أقلّ فعالية. قد يكون توليف الوارفارين مع الأسبرين، الذي كان يعتقد أنه مضاد استطباب، قد يكون أعظم تأثيراً عند المصابين باختطار الانصمام. يُعطى الهيبارين لمدة ساعتين للمرضى بعد خضوعهم لرأب الوعاء angio-plasty.

ويستخدم الهيبارين، أو الأسبرين أو كلاهما للوقاية من احتشاء عضل القلب في الطور الحاد من الذبحة غير المستقرة (غير الثابتة) unstable angina.

الانسداد الشرياني المحيطي Peripheral arterial occlusion قد بقي الهيبارين من امتداد الخثرة ويُسرّع إعادة الإستانة recanalisation؛ ويشجع استعماله في الطور الحاد عقب الخثار أو الانصمام embolism. ولا يوجد سبب لمعالجة لمرض الوعائي الإقفاري المحيطي بمضاد التخثر الفموي (راجع الأدوية المضادة للصفائح، من أجل الوقاية).

الوقاية المضادة للتخثر الطويلة الأمد

Long-term anticoagulant prophylaxis

يجب أن يراعى قرار استعمال الوارفارين الطويل الأمد العوامل اللاحقة. ينبغي إخبار المريض باختطارات النزف، التي تتضمن ما يحدث بسبب تناول الأدوية الأخرى، وعلامات النزف في السبيل الهضمي والبولي. وينبغي أن يحمل جميع المرضى بطاقة تشير إلى تناولهم لمضاد التخثر الفموي. وينبغي أيضاً حجب مثل هذه المعالجة عن المريض الذي لا يُعدّ قابلاً للامتثال لمتطلبات المداواة المنتظمة وفحص الدم. ويتعلّق وقوع المضاعفات النزفية مباشرة مع مستوى الفعل المضاد للتخثر؛ يمكن الحصول على المأمونية والنتائج الجيدة فقط بالانتباه الشديد حتى التفاصيل. ينبغي رصد المعدل الطبيعي الدولي INR بفواصل لا تتجاوز 8 أسابيع عند

الالتهابي النشيط، ودوالي المريء oesophageal varices، وتليف (تشمع) الكبد غير المُعَاوَض.

• **القلبية الوعائية Cardiovascular**: فرط ضغط الدم الوخيم غير المسيطر عليه.

• **الكلى Renal**: إذا كانت وظيفتها مُختَلَّة جداً.

• **الحمل Pregnancy**: تُعدّ متلازمة الوارفارين الجنينية في بداية الحمل خطرة وقد يسبب النزف موت الجنين في أواخر الحمل.

• **الدموية Haematological**: اضطراب النزف الموجود مسبقاً.

الأدوية المضادة للتخثر المستجدة

Emerging anticoagulant drugs

تنظر الإستراتيجيات الحديثة إلى تطوير مواد تعمل على مقرات مختلفة من شلال التخثر وإلى عوامل تثبط الثرومبين، أو تمنع توليد الثرومبين، أو تحصر بدء عملية التخثر أو تُحسِّن الفعل الداخلي المنشأ المضاد للتخثر والذي وَصَلَ إلى الميدان السريري.

نُظُم الإيتاء الجديدة، التي تستخدم الحموض الأمينية التحليلية (مثل SNAC) لتسهيل الامتصاص، تسمح بالإعطاء الفموي للهيبارينات اللائحة أو المنخفضة الوزن الجزيئي بحيث تكفي لإطالة APTT. وتُعدّ هذه النُظُم قيد التقييم.

مُثَبِّطات الثرومبين المباشرة تزيل فعالية الثرومبين المرتبط بالفبرين مما يعزّز إمتداد الخثرة (على عكس الهيبارين الذي يعمل على نحو غير مباشر من خلال مضاد الثرومبين) كما يلي:

الهيرودين hirudin عديد بيتيد معزول أصلاً من الغدد اللعابية للعلق الطبي Hirudo medicinalis، يُنتج الآن بتكنولوجيا التأسيس recombinant technology. وهو مُثَبِّط قوي ونوعي للثرومبين الذي يُكوّن معه معقداً متعزّز العكس تقريباً. وغالباً ما يُصَفَّى بالكليتين وعمره النصف 40 دقيقة بعد إعطائه بالوريد. ولا يتوافر دِرياق antidote للمريض النازف. ويستخدم بنجاح عند المصابين بنقص الصفائح المُحرَّض بالهيبارين (HIV)، وللوقاية من الخثار thrombopro-

المرضى ذوي الجرعة المُحافظة maintenance الثابتة والأكثر احتمالاً عند المرضى ذوي النسبة الطبيعية الدولية INR غير المستقر.

الجراحة عند المرضى الذين يعالجون بمضادات للتخثر Surgery in patients receiving anticoagulant therapy

قد يُسحب الوارفارين من أجل الجراحة الانتقائية elective surgery قبل العملية بحوالي 5 أيام ويعطى بعد حوالي 3 أيام لاحقة عندما تبدو الحالات مناسبة؛ يمكن استعمال الهيبارين أثناء الفترة الاعتراضية تلك. فيُسبَدَل باستعمال الهيبارين بتجريع كامل لمدة 4 أيام قبل الجراحة، وتُعاوَد بعد 12 - 24 ساعة من العملية، عند المرضى ذوي الصمامات الميكانيكية البديلة prosthetic. يُعاد البدء بالوارفارين عندما يستأنف المريض تناوله الفموي. للجراحة الطارئة Emergency surgery: اتبع ما هو موحود في حالة النزف bleeding (راجع أنفاً). ومن أجل قلع السن dental extractions: يكفي حذف الوارفارين لمدة يوم أو يومين لضبط المعدل الطبيعي الدولي INR للحد الأدنى من المجال العلاجي (ينبغي اعتبار INR قُبيل الإجراء مباشرة). ويمكن استئناف الجرعة الاعتيادية للوارفارين في اليوم التالي للقلع.

أما الأسبرين المأخوذ وقائياً من أجل الاضطرابات الصمّية الخثرية (انظر أدناه)، فمن الشائع إيقافه قبل أسبوعين من الإجراءات الجراحية الانتقائية elective والعودة من جديد عند إمكانية تناول الفموي.

مضادات استطباب المعالجة المضادة للتخثر

Contraindications to anticoagulant therapy

تتعلّق كثيراً مضادات الاستطباب (موانع استعمال) بالحالات التي تميل إلى النزف، وهي نسبة أكثر منها مُطلَقَةً، وتجرى موازنة للمخاطر كَمُتَابِلٍ للنتائج المحتملة. تتضمن مضادات الاستطباب ما يلي:

• **السلوكية behavioral**: عدم القابلية أو معاندة التعاون، والاعتماد على الكحول.

• **العصبية**: السكتة المحية stroke في خلال 3 أسابيع، أو جراحة الدماغ أو العين.

• **التغذية Alimentary**: القرحة الهضمية الفعالة والداء المعوي

phylaxis عند رَأَب مفصل الورْكَ الإنتقائي، والذبحة غير المستقرة واحتشاء عضل القلب.

البيفاليرودين *bivalirudin* يُعَدُّ مُثَبِّطاً للثرومبين نصف تخليقي ثنائي التكافؤ يحتوي مضاهناً للنهاية C- من الهيرودين *hirudin*؛ وهذا يرتبط بالثرومبين ولكن إلفته أقل، ويُسَبِّب تثبيطاً عابراً فقط ولذا قد يكون أكثر مأمونية. ويستخدم عند المرضى الخاضعين لرَأَب الوعاء التاجي coronary angioplasty.

الأرغاتروبان *argatroban*، المشتق لحمض الكريوكسيليك، يرتبط على نحو غير تساهمي noncovalently بالمقر الفعال من الثرومبين ويُعَدُّ بديلاً فعالاً للهيبارين عند المصابين بنقص الصفائح الحُرْض بالهيبارين HIT.

العوامل الأخرى ذات الانتقائية العالية في التطور السريري تتضمن مُحَصِّرات العوامل التالية:

العامل *IXa*، وهو العامل الضروي لتضخيم شلال التخثر (إحصار المقر الفعال للعامل *IXa* أو إحصار الأضداد الوحيدة النسيلة monoclonal تجاه هذا العامل)،

العامل *VIIa* / طريق العامل النسيجي، وهي خطوة بدء التخثر [يمتبط طريق العامل النسيجي tissue factor pathway inhibitor (TFPI) المأشوب recombinant المضاهي للمثبط الطبيعي]،

العامل *X* أو *Xa* وتثبيط العامل *VIIa* ضمن معقد *VIIa*/العامل النسيجي (بوساطة *NAPc2*)، وهو يبتدئ مأشوب recombinant من مضاد تخثر من الدودة المسودة nematode anticoagulant peptide.

نظام حلِّ الفبرين (حلِّ الخثرة)

Fibrinolytic (thrombolytic) system

لا يتطلب حفظ الجهاز الوعائي سالماً أن يكون الدم قادراً على التخثر فحسب، بل ينبغي أيضاً وجود آلية لإزالة منتجات التخثر عندما تحْدِم غايتها في إيقاف التسرُّب الوعائي. وهذه هي وظيفة نظام حلِّ الفبرين، وتظهر ملامحه الأساسية في (الشكل 2.28).

يعتمد النظام على تكوين إنزيم البلازمين *plasmin* الحالِّ للفبرين من طليعه البروتينية، أي سَوَلد البلازمين *plasminogen* في الدم. ويرتبط مولد البلازمين أثناء عملية التخثر بمقمرات نوعية على الفبرين. وفي الوقت نفسه تُطْلَق المنشطات الطبيعية لمولد البلازمين، أي منشط مولد البلازمين النسيجي *tissue plasminogen activator (tPA)* واليوروكيناز *urokinase* من الخلايا البطانية والخلايا النسيجية الأخرى وتعمل على مولد البلازمين لتكوين البلازمين. والنتيجة أن يأخذ تكوين البلازمين دوره موضعياً فقط على سطح الفبرين وليس ضمن الدوران عامة، إذ يحدث نزع فبرين منتشر ممَّا يُنْقِص آلية التخثر عامة. ولَمَّا كان الفبرين هو هيكل الخثرة، فإن ذوبانه يلغي حدوث الجلطة clot.

يمكن لحالات الفبرين *fibrinolytics* (حالات الخثرة *thrombolytics*) أن تزيل الخثرات المُنجَزة وكذلك الصَّمات emboli. ويمكن لمثبطات نظام حلِّ الفبرين (مضادات انحلال الفبرين *antifibrinolytics*) أن تكون ذات قيمة في حالات النزف الواضح وخاصة الحالات المُمَيَّزة بانحلال الفبرين *fibrinolysis* الزائد.

الأدوية التي تعزِّز انحلال الفبرين

DRUGS THAT PROMOTE FIBRINOLYSIS

إن التطبيق الهام للأدوية الحالَّة للفبرين هو إذابة الخثرات من الشرايين التاجية المسدودة على نحو حاد، ولذا يُعاد التزويد الدموي لعضل القلب الإقفاري *ischemic*، ويجري الحد من النخر *necrosis* ويتحسَّن المآل (الإنذار) *prognosis*. أما الأسلوب فهو إعطاء منشط مولد البلازمين وريدياً بالتسريب *infusion* أو بحقن بُلعة bolus بغية زيادة تكوين إنزيم البلازمين الحالِّ للفبرين. وتتضمن منشطات مولد البلازمين المتاحة حالياً ما يلي:

الستربتوكيناز *Streptokinase* هو بروتين مشتق من المكورات العقدية *streptococci* الحالَّة للدم β -؛ ويُكوَّن معقداً مع مولد البلازمين (المرتبط بالفبرين على نحو مُقَلِّق) إذ يحوِّل مولد البلازمين إلى بلازمين. ويسبب إعطاؤه السريع جداً هبوطاً مفاجئاً في ضغط الدم. عمر النصف 20 دقيقة.

وغالباً ما تكون عابرة، وهو العامل الذي قد يؤثر في قرار المعالجة من عدمه.

الأرجية *Allergy*. يُعدّ السربتوكيناز والأنيستريلاز *anistreplase* من العوامل المُستضدية *antigenic* وقد تحدث تفاعلات تأقية مع الطفح، والشرى ونقصان ضغط الدم لمعظم الناس الذين يمتلكون أضداد *antibodies* المكورات العقدية *streptococci* الجائلة. وتستلم الأضداد بعد التعرض لهذه الأدوية، فينبغي تجنب معاداة استخدامها بين 5 أيام و12 شهراً إذ إن الجرعة الموصى بها قد لا تغلب على المقاومة المناعية لتفعيل/تنشيط مولد البلازمين.

موانع استعمال مضادات استطباب الأدوية الحالة للخرثرة (راجع احتشاء عضل القلب، الفصل 23).

حلّ الخرثرة غير التاجية *Noncoronary thrombolysis*

الانصمام الرئوي *Pulmonary embolism*. يُعدّ حلّ الخرثرة سبباً علاجياً للهيبارين في تفريغ الأوردة المسدودة المثبتة إشعاعياً. في حين أن نقصان معدل الوفيات في استخدام كهذا، وعدد الحالات المُبلّغ عنها بالتقارير من التحارب السريرية لحالات الخرثرة غير كافية لتوفير برهان احصائي استنتاجي. ولا يوجد انطباع قوي على أن حلّ الخرثرة ينفع عندما يتصاحب الانصمام الرئوي مع علامات عدم المعاوضة الديناميكية الدموية (ارتفاع ضغط الوريد الوداجي *jugular*) ومعدل النبض أكثر من 100 ضربة/دقيقة، والضغط الانقباضي أقل من 100 ميلي متر زئبق، ونقصان التشبع بالأكسجين الشرياني). يمكن تسريب الالتيلاز *alteplase* 100 ميلي غرام على مدى ساعتين، ويتبعه التسريب الوريدي للهيبارين.

خثار الوريد العميق *Deep vein thrombosis*. يمكن تبرير حل الخرثرة عندما تكون الأوعية المصابة دائية واختطار الانصمام الرئوي مرتفعاً. ويمكن إنجاز حلّ كامل لحوالي 50% من الحالات المعالجة في خلال 7 أيام من البدء.

قد يُؤخذ حلّ الخرثرة الشريانية الإنسدادية *Arterial occlusion* المجموعي أو الموضعي بالحسبان من أجل الانسدادات الشريانية القاصية *distal* عن الشريان المأبضيء

معدل الوفيات مع تواتر مقبول للآثار الضائرة¹⁴. ولا تُظهر المقارنات بين هذه الأدوية مزية إنقاذية لواحد منها على الآخر فيما يتعلق بالبقاء^{15,16}. يُنقص كل من السربتوكيناز ومنشّط مولد البلازمين النسيجي *t-PA* معدل الوفيات بحوالي 25% عندما يستخدم منفرداً ولكن تصبح النسبة 50% 40 - عند استخدام أحد هذين العاملين مع الأسبرين¹⁷ الذي يُنقص وقوع عودة الإحتشاء *reinfarction*. ويبدو أن مَنْ كان عمرهم أقل من 75 عاماً يكسبون كثيراً من تبعثر الخرثرة ولكن العمر "الفيزيولوجي" أكثر أهمية من العمر الزمني.

قد تُعقد السكتة *stroke* فشل القلب وعادةً ما تُعدّ صمّة *embolic*، إذ يتصاحب وقوعها مع مدى احتشاء عضل القلب. تشير البينة¹⁸ إلى أن توليف حال الخرثرة مع الأسبرين يُخفّض الاختطار الإجمالي للسكتة، ربما بالحدّ من حجم الاحتشاء، أو بإنقاص النوبات *episodes* الصمّة الخرثرية، أو بكلّ منهما.

قد يكون حلّ الخرثرة قيماً أيضاً في الذبحة غير المستقرة المستديمة ولاسيما عندما يُثبت تصوير الشرايين *arteriography* وجود خثرة ملموسة في الشرايين التاجية.

الآثار الضائرة *Adverse effects*. إنّ النزف هو المضاعفة الأهم، وعادةً ما يحدث في الآفة الوعائية، مثل مقر الحقن، إذ إنّ المعالجة الحالة للفيرين لا تُميّز بين الصمّة غير المرغوبة والسدادة الإرقائية المفيدة. وإذا ما اتبعت تعليمات موانع الاستعمال فإن وقوع النزف الوخيم الذي يتطلب نقل الدم يكون أقل من 1%. وقد يحدث الغثيان والقيء.

الصمّات الدقيقة المتعددة *multiple microemboli* من تفتّت الخرثرة الموجودة سابقاً في أي مكان من الجهاز الوعائي قد تمدد الحياة؛ غالباً ما تُوصَل حدوث الأذنين الأيسر المتضخّم، أو أم الدم *aneurysm* البطونية أو الأهرية *aortic*.

اضطرابات نظم القلب *cardiac arrhythmias* تنتج من إعادة إرواء النسيج المُقفّر *ischemic*. وتباین هذه في غطها

¹⁴ Carins J A et al 1992 Chest 102 (Suppl): 482s-507s

¹⁵ The International Study Group 1990 Lancet 336: 71-75

¹⁶ ISIS-3 Collaborative Group 1992 Lancet 339: 753-770

¹⁷ Carins J A et al 1998 Chest 114: 634s-657s

¹⁸ ISIS-2 Collaborative Group 1988 Lancet 2: 349-360

بالوذمة الوعائية الوراثية hereditary ربما يمنع التفعيل/التشيط اللامضبوط المُحرَّض باللازمين، لنظام المتممة complement المُميز لهذه الحالة. قد يكون حمض الترانيكساميك قيمياً في نقص صفيحات الدم (المجهول السبب أو التالي للمعالجة الكيميائية السامة للخلية) لإنقاص اختطار النزف بواسطة تثبيط عدم ثبات الانحلال الفبريني الطبيعي للسدادات الصفيحية platelet plugs الصغيرة؛ ولذا تقل الحاجة إلى نقل الصفيحات. ويمكن استخدامه أيضاً من أجل فرط جرعة العوامل الحاملة للثخثرة.

تُعد الآثار الضائرة نادرة ولكنها تتضمن الغثيان، والإسهال وأحياناً كثيرة نقص ضغط الدم الانتصابي. وهو مضاد استطباب عند المصابين ببيلة الدم haematuria حيث يمنع حل الجلطة clot في السبيل البولي ممّا يسبب "مغص الجلطة clot colic".

الأبروتينين aprotinin هو مثبط موجود طبيعياً للبلازمين وللإنزيمات الأخرى الحاملة للبروتين proteolytic الذي يستعمل للحد من النزف عقب جراحة القلب المفتوح مع دوران الدم خارج الجسم، وللمعالجة النزف المهدد للحياة بسبب الجراحة المصحوبة بفرط بلازمين الدم للأورام الخبيثة أو المعالجة الحاملة للثخثرة أو عند طائفة شهود يهوه Jehovah's witnesses¹⁹.

ويجب إعطاؤه داخل الوريد أو موضعياً.

الصفيحات Platelets

تدعم الصفيحات الإرقاء بثلاث طرق: الأول بالاتصاق على الكولاجين المكشوف لتكوّن حائلاً مادياً في مقر الإصابة الوعائية؛ والثاني بتسريع تفعيل/تنشيط بروتينات التخثر، وأخيراً بإطلاق محتويات حبيبات granule التخزين التي تُعزّز تضيق الأوعية والتام الجرح.

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

لا تلتصق الصفيحات الجائلة "المرتاحة" resting على

¹⁹ طائفة دينية تعارض نقل الدم على أسس كتابية/توراتية scriptural.

popliteal (يُعدّ استئصال الخثرة thrombectomy الأسلوب العلاجي الاعتيادي للانسداد الذي لم يتجاوز 24 ساعة والدانسي proximal أي القريب من هذا المقر). يحلّ الستربتوكيناز بالوريد حوالي 80% من الانسداد عندما يبدأ التسريب خلال 12 ساعة، وحوالي 60% إذا تأجل حتى 3 أيام.

السكتة الإقفارية Ischaemic stroke. تُعدّ البيئة واهية عن المنفعة وقد أظهرت معظم التجارب زيادة في معدل الوفيات القصيرة الأمد عند المرضى المعالجين بحال للثخثرة. ويمكن مراعاة حلّ الخثرة أيضاً للثخثار العيني ocular (يوروكيناز) وللحويلات shunts الشريانية الوريدية الخثارية (الستربتوكيناز).

الأدوية الوقائية من الانحلال الفبريني

DRUGS THAT PREVENT FIBRINOLYSIS

مضادات انحلال الفبرين antifibrinolytics تفيد في العديد من الاضطرابات النزفية.

حمض الترانيكساميك tranexamic acid يثبط بأسلوب تنافسي ارتباط مولد البلازمين و t-PA بالفبرين ويحصر بطريقة فعالة تحوّل مولد البلازمين إلى بلازمين (الذي يسبب إذابة الفبرين)؛ وهكذا يتأخر انحلال الفبرين. يُطرح هذا الدواء في البول بدون تبدل بعد حقن بِلعة وريدية منه؛ عمره النصفى 1.5 ساعة. ويمكن إعطاؤه فموياً أيضاً أو موضعياً.

إن الاستطباب الرئيسي لحمض الترانيكساميك هو الوقاية من حالة النزف المفرط البلازمين في الدم hyperplasm- inaemic الناتج عن تضرر نسج معينة غنية بمنشّط/مفعّل مولد البلازمين، ومثال ذلك، بعد جراحة البروستاتة، واستئصال اللوزتين tonsillectomy، والاستئصال المخروطي لعنق الرحم uterine cervical conisation، وغزارة الطمث menor-rhagia، سواء الأولى، أو المُحرَّض بأداة داخل الرحم مانعة للحمل. وقد يُنقص حمض الترانيكساميك أيضاً النزف عقب الرضخ trauma العيني وعند المصابين بالناعور haemophiacs وبعد قلع السن حيث يُستخدَم طبيعياً بالتوليف مع الديرموبريسين desmopressin. يُنفع الدواء بعض المصابين

تكدّس الصفائح بوجود المحافظة على التهاوى المرتاح resting conformation للبروتين السكري GPIIb/IIIa وبوجود الكُنْج للعوامل العديدة الخارجية والداخلية لإشارات signals التفعيل.

1. يؤدي أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي Cyclic AMP دوراً رئيسياً. فالتركيز المرتفعة داخل الـ AMP الحلقي تثبّط التصاق الصفائح، وتكدّسها وإطلاق المواد الفعّالة (راجع ما سبق) أما التراكيز المنخفضة فلها تأثيرات معاكسة.

2. تخضع كمية أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي AMP ضمن الصفائح للسيطرة الإنزيمية، فهو يتكون بفعل مُحلِّقَة الأدينيلات adenylate cyclase ويتدرّك بواسطة الفسفودي إستراز phosphodiesterase.

3. يُنبّه تكوين محلقة الأدينيلات الصفيفية بدوره بالبروستاسيكلين (من البطانة، ويدعى أيضاً بالبروستاغلاندين PGI_2) ويتثبّط بالثرومبوكسان A_2 (من ضمن الصفائح، ويدعى أيضاً TXA_2). ولذا يخفض فعل الثرومبوكسان A_2 تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي AMP، ويُعزّز التصاق الصفائح؛ يزيد البروستاسيكلين تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP فيمنع التصاق الصفيحة.

4. يُشتق البروستاسيكلين والثرومبوكسان A_2 من حمض الأراشيدونيك وهو أحد مكوّنات جدران الخلية، لكل من الصفيحة والخلايا البطانية. يقوم السيكلوأكسيجيناز (COX، سنّاز البروستاغلاندين PGH)، وهو إنزيم موجود في الخلايا عند مقرين اثنين، بتحويل حمض الأراشيدونيك إلى بيروكسيدات داخلية حلقة cyclic endoperoxides الذي يتابع استقلابه بواسطة سنّاز البروستاسيكلين إلى بروستاسيكلين في البطانة endothelium، وبوساطة سنّاز الثرومبوكسان إلى ثرومبوكسان A_2 في الصفائح وهكذا يتكوّن البروستاسيكلين على نحو رئيسي في البطانة في حين يتكوّن الثرومبوكسان A_2 على نحو رئيسي في الصفائح.

5. تُعدّ هذه الفروق في البروستاغلاندينات المُخلّقة في البطانة والصفائح هامة. إذ لا تفعل البطانة الوعائية السليمة

البطانة endothelium السليمة أو على بعضها، ولكن عندما يتصدّع جدار الوعاء فلها تفاعل في هذا المقَرّ بأربع خطوات هي: الارتكاز، الانتشار، الإفراز والتكدّس aggregation.

1. إن إنكشاف مكونات المطرس (matrix) تحت البطانية subendothelial ولاسيما الكولاجين يؤسس إرتكاز attachment الصفيحة الذي يُنَجَز بواسطة عامل فون فيليبراند von Willebrand.

2. يسمح تبدّل شكل الصفائح المرتكزة، وامتدادها أي انتشارها على طول الليفات fibrils بتماسّات مُحكّمة وعديدة مع المطرس matrix وإطلاق الثرومبوكسان A_2 (TXA₂) وثنائي فسفات الأدينوزين (ADP) بالوقت نفسه ممّا يُعَادِد الكَرّة بصفائح إضافية.

3. تُحفّز الناهضات agonists في البيئة المُكَرَّوَة أيضاً إفراز محتويات حبيبات التخزين داخل الخلية ممّا يُفَعِّل الصفائح الجائلة وتضيّق الوعاء (يتضمن البروتينات، والإنزيمات، ومثبطات الإنزيمات، والبيتيدات الفعّالة على الأوعية vasoactive وغيرها والعوامل التي تشارك في عملية التخثر) ونقل الفسفوليبيدات المشحونة سلباً إلى السطح الخارجي من الغشاء البلازمي مما يوفّر مقر ارتباط لبروتينات التخثر (الفعالية المعروفة "بالعامل الصفحي 3").

4. تتأثر هذه الصفائح مع بعضها وتكدّس بالارتباط مع الغبرينوجين أو الغبرين على السطح عن طريق البروتين السكري $glycoprotein (GP) IIIb/IIIa$ (intergrin $\alpha_{IIb}\beta_3$) لتكوين سدادة فعّالة في سدّ الوعاء المصاب والذي يتحقّق بواسطة الغبرين المتصل تصاليباً cross.

ويُشاهد النظام الذي يُمكن الصفائح من التمييز بين البطانة السليمة والمتضرّرة على نحو مبسّط في (الشكل 3.28). ينبغي دراسة استمرارية هذا النظام بما يتصل بالمبيان diagram العام للإيكوسانويدات eicosanoids في الفصل 15.

الآليات الصفيفية Platelet mechanisms

إن آلية تحوّل الصفيحة المُرتاحة resting الجائلة بحريّة (المحاطة "بالغبرينوجين والتي تشقّ" طريقها في الدوران) إلى صفيحة ملتصقة صارت هدفاً شائعاً لتطوير الدواء. ولا يحدث

الأدوية التي تثبط فعالية الصفائح (الأدوية المضادة لتكدّس الصفائح)

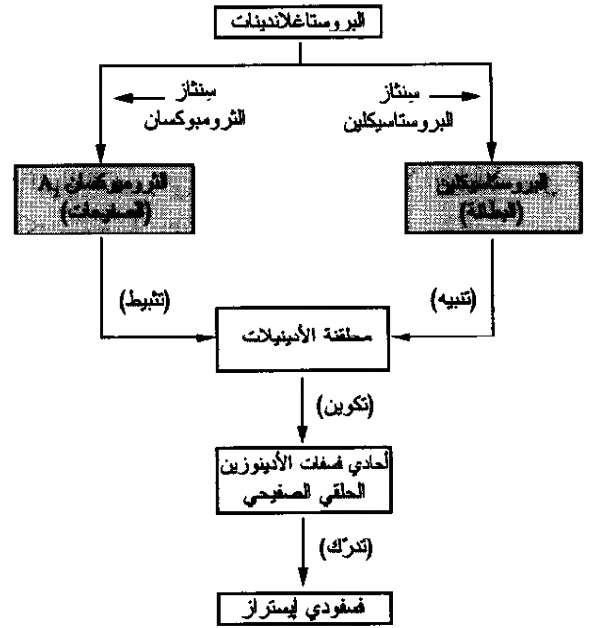
DRUGS THAT INHIBIT PLATELET ACTIVITY (ANTIPLATELET DRUGS)

(راجع أيضاً احتشاء عضل القلب، الفصل 23).

الأسبرين Aspirin (حمض أسيتيل الساليسيليك) يؤسّط السيكلوأكسجيناز COX ولذا يزيل فعاليتها، وهذا الإنزيم مسؤول عن الخطوة الأولى في تكوين البروستاغلاندينات، تحول حمض الأراشيدونيك إلى بروستاغلاندين H_2 . وباتباع المبيان diagram في الفصل 15 (الشكل 1.15) يُمكن للأسبرين أن يمنع تكوين كلٍّ من الثرومبوكسان A_2 (TXA₂) والبروستاسايكلين (PGI₂). وتُعَد أسيلة acylation الـ COX متعذّرة العكس، ولَمَّا كانت الصفيحة غير قادرة على تخليق إنزيم جديد، لذا تُفقد فعالية COX على نحو متعذّر العكس إلى مدى عمرها (8 - 10 أيام). ويتركّز الاهتمام العلاجي بالتأثير المضاد للتخثر للأسبرين على فصل تأثيراته على تكوين الثرومبوكسان A_2 والبروستاسايكلين، وهذا ما يمكن إنجازه باستخدام جرعة منخفضة. وهكذا يكفي 75 - 100 ميلي غرام/يوم بالفم لإلغاء تخليق الثرومبوكسان دون إخلال هام بتكوين البروستاسايكلين، أي تستخدم مقادير أقل على نحو ملموس من الجرعة اللازمة للسيطرة على الألم والالتهاب وهي 2.4 غرام/يوم. وإن الجرعة المنخفضة من الأسبرين لا تخلو حتى الآن من الخطر: يمكن أن تُعزى 13% من نوبات نزوف القرحة الهضمية عند الأشخاص فوق 60 عاماً إلى الأسبرين الوقائي (المستعمل عند حوالي 8% من المجتمع)²⁰.

الديبيريدامول dipyridamole يثبط على نحو عكوس الفسفودي إسترز الصفيحة (راجع الشكل 3.28) ولذا يزداد تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلق CAMP وينقص التفاعل الصفيحي (الخثاري)؛ وتوحي البيّنة أيضاً أن تأثيره المضاد للتخثر قد يُشتق من إطلاق طلائع البروستاغلاندين بواسطة البطانة الوعائية. يرتبط الديبيريدامول dipyridamole بقوة بروتينات البلازما وعمره النصف 12 ساعة.

الصفائح بسبب التركيز المرتفع للبروستاسايكلين في البطانة. وتحتوي النسيج تحت البطانة subintimal قليلاً من البروستاسايكلين وتلتصق الصفائح فوراً بتأثير الثرومبوكسان A_2 وتتكّس عند أي تصدّع في البطانة intima. ولا تُؤلّد اللبّات العصيدية atheromatous البروستاسايكلين ممّا يوضّح التصاق الصفيحة والخثار في هذه المقرات.



الشكل 3.28: البروستاسايكلين، الثرومبوكسان وتشكّل أحادي فسفات الأدينوزين الحلقى الصفيحي

6. تُنتج الخلايا البطانة أيضاً أكسيد النيتريك الذي يزيد مستويات أحادي فسفات الغوانوزين الحلقى cyclicGMP في الصفائح ليثبط التفعيل ويوجد على سطوحها أسيتوز ثنائي فسفات الأدينوزين aceto-ADPase (CD 39) الذي يستقلب ثنائي فسفات الأدينوزين ADP قبل أن يسبب تفعيل الصفيحة.

تعمل مثبطات أو مفعّلات تكدّس الصفائح على نحو مباشر أو غير مباشر بتبديل معدّل تكوين أو تدرك أحادي فسفات الأدينوزين الحلقى الصفيحي. وتُعيّن التراكيز الموضعية لهذه المواد فيما إذا كانت عملية التصاق الصفيحة، أي تكدسها، تحدث أم لا.

²⁰ Weil J et al 1995 Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer Bleeding. British Medical Journal 310: 827-830

السائد، جزئي مُقيّد بالتواء megakaryocytes والصفائح الذي يعرّض تكثُر الصفائح بربط البروتينات للصفحة مثل الفيرينوجين وعامل فون فيليبراند (vWF). وبغياب مركب الـ GPIIb - IIIa وراثياً (وهن الصفائح المنسوب لغلانتسمان Glanzman's thrombasthenia) تكون الصفائح غير قادرة على التكتُّس بواسطة كل النواهيض agonists الفيزيولوجية. لقد طُوِّرت مُناهضات (ضواد) الـ GPIIb-IIIa كمعوامل مضادة للصفائح وتُعطى بالوريد، وتثبُط المسلك العام النهائي من تكثُر الصفائح، أي: إرتباط الفيرينوجين أو عامل فون فيليبراند vWF بمركب GPIIb-IIIa. وهي مثبطات أكثر كمالاً من الأسبرين أو الكلوبيدوغريل اللذين يثبطان السيكلوأوكسيجيناز أو مسلك ADP فقط وعلى الترتيب. ولضواد GPIIb-IIIa أيضاً تأثيرات مضادة للتخثر بتثبيط ارتباط طليعة الثرومبين prothrombin بالمركب المذكور وتثبيط تكوين الجسيم الدقيق microparticle المحفّر للتخثر (طليعة التخثر) المُشتق من الصفائح. يُثبُط تكثُر الصفائح بأسلوب معتمد على الجرعة.

الأبسيكسيماب abciximab هو الشدفة الرابطة للمستضد Fab على الضد الأحادي النسيلة الخيَمري (ذو صبغيات مختلفة الأعراس) الفأري البشري human-murine chimeric mono-clonal antibody Fab fragment الذي يرتبط مع المعقد GPIIb-IIIa بألفة قوية ومعدل انفكاك بطيء. سرعان ما يُصقّى من البلازما بعد إعطائه بالوريد (العمر النصفى 20 دقيقة). يُحدِث الأبسيكسيماب (0.25 ميلي غرام/كيلو غرام كبلة bolus ومن ثم 0.125 مكرو غرام/كيلو غرام/الدقيقة تسرياً لمدة 12 ساعة) تثبيطاً عاجلاً وأكيداً لفعالية الصفائح ويدوم 12-36 ساعة بعد انتهاء التسريب. ويُنقص هذا من اختطار الموت، واحتشاء عضل القلب MI أو من الحاجة إلى التطعيم وإجراء تحويلية شريانية تاجية مُلحة/عاجلة بعد رأب الوعاء angioplasty التاجي بطريق الجلد percutaneous ويُحافظ على المنفعة حتى 3 سنوات. تسبب الجرعة وتحافظ

التيكلوبيدين ticlopidine مشتق للثينوبيريدين thienopyridine ويتبط تكثُر الصفائح المعتمد على ADP. ويتحوّل إلى شكله الفعال بالاستقلاب في الكبد ويبلغ العمر النصفى للدواء الأصلي 40 ساعة. التيكلوبيدين أكثر فعالية من الأسبرين في إنقاص السكتة stroke عند المصابين بالهجمات الإقفارية العابرة (TIA) transient ischameic attacks ولكن الأسبرين أكثر مأمونية وأقل تكلفة. وهو فعّال أيضاً في إنقاص اختطار نتائج تزامن حدوث السكتة stroke مع احتشاء عضل القلب (MI) أو الموت الوعائي عند المصابين بالسكتة الصمّة الخثارية، ينقص الموت الوعائي واحتشاء عضل القلب عند المصابين بالذبحة غير المستقرة، ويخترل انسداد الطعوم والرقع في التحويلات التاجية coronary bypass grafts ويحسن مسافة المشي وينقص المضاعفات الوعائية عند المصابين بالمرض الوعائي المحيطي. ويمكن استخدامه للوقاية من السكتة عند المرضى الذين لا يتحملون الأسبرين. تُعد قلة العدلات في الدم neutropenia التأثير الضائر الأخطر (الاختطار 2.4%) وهو أكثر في الأسابيع 12 الأولى من المعالجة؛ ينبغي تعداد الكريات البيض كل أسبوعين في أثناء هذه الفترة. وقد يُحرّض الإسهال والأعراض المعدية المعوية الأخرى عند ثلث المرضى.

الكلوبيدوغريل clopidogrel مشتق أيضاً من الثينوبيريدين thienopyridine وهو أيضاً أكثر فعالية من الأسبرين في الوقاية من السكتة الإقفارية، واحتشاء عضل القلب MI أو الموت الوعائي عند المصابين بالاختطار المرتفع ولكنه لا يتصاحب مع قلة العدلات. وهو باهظ الثمن أكثر من الأسبرين ويعتقد أنه أكثر مأمونية من التيكلوبيدين.

الإيروبروستينول Epoprostenol (بروستاسيكلين) يمكن إعطائه لمنع نقصان الصفائح أثناء الديال dialysis الكلوي، مع الهيارين أو بدونه؛ ويُسرّب وريدياً، ويعطى تحت الجلد (العمر النصفى 3 دقائق). وهو موسّع وعائي قوي.

مُناهضات (ضواد) البروتين السكري Glycoprotein IIb - IIIa antagonists (GP) يُعدّ مركب البروتين السكري الصفيحي IIIa - IIb أي الإتيغرين²¹ integrin الصفيحي

من تحت الوحدات ألفا والبيتا المتصانبة، المُعاد تصميمها الآن على أنما

إتيغرين $\alpha_{IIb}\beta_3$ integrin

²¹ إن الإتيغرينات integrins هي مستقبلات التصاق سطح الخلية وتكوّن

على إحصار أكثر من 80% من المستقبلات receptors، وتسبب نقصاً بالتكس نحوالي أكثر من 80%. يستعمل المرضى الأسبرين والهيارين أيضاً وعندما تُغرز دعامَة واقية/ طعم. يمكن استعمال الكلوبيدوغريل clopidogrel أو تيكلوديين ticlodipine. وإن الأيسيكسيمات فعلاً أيضاً في الذبحة غير المستقرة الحرونة/المعانة قُبيل المداخلة التاجية بطريق الجلد. وله دور قوي بالتوليف مع جرعة صغيرة من حَال الخثرة في احتشاء عضل القلب الحاد وكعامل مُفرّد في السكتة stroke.

الأدوية الأخرى Other drugs

الدازوكسين Dazoxiben المثبط للثرومبوكسان A_2 ولكن ليس لتخليق البروستاسيكلين، يجري الآن تقييمه في المرض القلبي الوعائي.

الدكستراتانات Dextrans ولاسيما ذات الوزن الجزيئي 70000 (الدكستران 70 dextran)، تُبدّل وظيفة الصفيفة وتُطيل زمن النشف. تختلف الدكستراتانات عن الأدوية الأخرى المضادة للصفيفة التي تستخدم للخثار الشرياني؛ يُنقص الدكستران 70 وقوع الانصمام الخثاري الوريدي بعد العمليات عندما يُعطى أثناء الجراحة أو بعدها مباشرة. ينبغي أن لا تتعدى الجرعة 10% من حجم الدم المُعَيّن. نادراً ما تستخدم الدكستراتانات.

استعمالات الأدوية المضادة للصفيفات

USES OF ANTIPLATELET DRUGS

تحمي المعالجة بمضاد الصفيفات المرضى ذوي الاختطار من السكتة stroke، واحتشاء عضل القلب أو الموت. إن تحليل ميتا لحوالي 145 تجربة سريرية للمعالجة المطوّلة بمضادات الصفيفات مقابل الشاهد control و29 تجربة بين التدابير المضادة للصفيفات، وجد أن فرصة احتشاء عضل القلب غير القاتل والسكتة غير القاتلة قد نقص بمقدار الثلث، إضافة إلى نقصان اختطار الموت من أي سبب وعائي بمقدار السُّنس²². وبعبارة أخرى، فإن الأسبرين يوقي أثناء الشهر الأول بعد احتشاء عضل القلب (فترة التعرّض) من الموت أو السكتة أو من الهجمة القلبية الإضافية عند حوالي 4 مرضى من كل 100 مريضٍ معالجين به. ويُعدّ الأسبرين أكثر عامل مستخدم كمضاد للصفيفات. ولكن جرعته المثلى ليست محدّدة، ولكن

إلايتيفيباتيد eptifibatide يُعدّ ببتيداً سباعياً حلقياً مستنداً إلى متوالية - غليسين - أسيرات Lys-Gly-Asp. أما التيروفيبان tirofiban ولاميفيبان lamifiban فهما مُحاكيان لابتيديان. وتُعدّ هذه الثلاثة مثبطات تنافسية لمركب GPIIb/IIIa مع ألفة أخفض ومعدلات انفكك أعلى من الأيسيكسيماب، والعمر النصف قصير (2 - 2.5 ساعة). يعود تكس الصفيفات إلى الطبيعي بعد 30 دقيقة إلى 4 ساعات من إيقاف الدواء. يُعدّ الايتيفيباتيد والتيروفيبان فعّالان في المتلازمات التاجية الحادة. ويخضع اللاميفيبان إلى تطوير سريري.

الآثار الضائرة Adverse effects يحدث النشف ولكنه ليس بالمشكلة الكبيرة مع الجرعات الصغيرة من الهيارين؛ يبقى الاختطار الخاصّ عند المرضى المعالجين بعد فشل معالجة انحلال الفبرين fibrinolytic therapy في احتشاء عضل القلب. يُعدّ نقل الصفيفات بعد إيقاف الأيسيكسيماب ضرورياً من أجل النشف المُعَدّ أو المهْدّد للحياة. حيث يعاود الضد antibody توزّعه إلى الصفيفات المنقولة، فينقص المستوى المتوسط لإحصار المستقبلات وتحسّن وظيفة الصفيفة. قد يحدث نقص صفيفات الدم من ساعة واحدة إلى عدة أيام بعد استهلال المعالجة عند حوالي 1% من المرضى. وهذا ما يجعل عدّ الصفيفات أمراً ضرورياً كل 2 - 4 ساعات ومن ثم يومياً؛ يجب إيقاف المعالجة مع وخامة الحالة ونقل الصفيفات عند الضرورة. لقد بُلغ عن نقص صفيفات الدم الكاذب pseudothrombocytopenia المُحرّض بالإيديتات EDTA

(راجع أدناه).

الملخص

- احتشاء عضل القلب. ينبغي إعطاء الأسبرين على نحو لا نهائي للمرضى الناجين من احتشاء عضل القلب. ولا يوجد حتى الآن حالة لاستعمال الأسبرين للوقاية من احتشاء عضل القلب عند الذين ليست لديهم عوامل اختطار هامة للمرض.
- الهجمات الإقفارية العابرة (TIAs) أو السكتة الإقفارية الصغرى. يوجد اختطار وخيم للترقي إلى سكتة كاملة وينبغي للمرضى تناول الأسبرين إلى ما لا نهاية. ولا بدّ قبل بدء المعالجة من استبعاد النزف داخل الدماغ (بالتصوير المقطعي المحوسب computed tomography) والحالات الأخرى المحاكاة للهجمات الإقفارية العابرة TIAs، ومثال ذلك، اضطراب نظم القلب، والشقيقة migraine، والصرع البؤري ونقص سكر الدم.
- الذبحة غير المستقرة/الثابتة. يُعد احتمال احتشاء عضل القلب مرتفعاً، وينبغي استعمال الأسبرين مع الأدوية الأخرى، أي مَنَاهِض (ضاد) للمستقبلات الأدرينية - البيتا β ، ومحصّر قناة الكالسيوم وربما الهيبارين بالوريد عندما يكون القرار مناسباً.
- الطعوم/الرقع الشريانية، المرض الوعائي المحيطي. ينبغي إعطاء الأسبرين (ربما مؤلفاً مع ديبيريديمول للطعوم grafts) لمنع الانسداد. ويمكن استخدام هذه الأدوية أيضاً للحماية من الانسداد الخثاري عقب راب الوعاء التاجي عبر اللعنة من خلال الجلد.
- مثبطات تكثف الصفائح المعتمد على ADP، ومثال ذلك، التيكلويدين، الكلوبيدوغريل، ومناهضات (ضواد) الدورتين السكري GPIIb-IIIa، ومثال ذلك، أبسيكسيماب، قد يتوقع منها أن تكون جزءاً من التدابير العلاجية للمرض القلبي الوعائي، حيث تتراكم البنية على ذلك.

العوامل المصلبة *Sclerosing agents*. يمكن استعمال المواد الكيميائية لإحداث الإلتهاب والخثار في الأوردة بحيث تُحرّض على الانسداد الدائم، ومثال ذلك، حقن أوليغات الايثانولامين، وسلفات تتراديسيل الصوديوم sodium tetradecyl sulphate (تعطى وريدياً لأوردة الدوالي varicose) وحقن الفينول الزيتي (يعطى تحت المخاطية للبواسير haemorrhoids). وقد تحدث تفاعلات موضعية، ونخر نسيجي وانصمام embolus.

تعد الجرعة التي لا تتعدى 325 ميلي غرام مقبولة، وقد تكون الجرعة 75 - 100 ميلي غرام/يوم فعالة بمقدار الأولى ومفضلة في وجود عدم تحمل معددي. كثيراً ما يُنقص الأسبرين منفرداً (على نحو رئيسي) أو الأسبرين مع الديبيريدامول dipyridamole اختطار الانسداد occlusion عندما تكون الطعوم grafts أو السالكية الشريانية مُشَخَّصه/مدروسة منهجياً²³.

قد يتطلب العديد من المرضى المتناولين للأسبرين من أجل المرض الوعائي أيضاً أحد مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لمرض المفصل مثلاً، ويمكن المجادلة بأن مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تجعل الأسبرين غير ضروري حيث يعمل كل منهما بتثبيط سنتاز البروستاغلاندين H/G. ولما كان التثبيط بالأسبرين وبمضادات الإلتهاب غير الستيرويدية NSAIDs فلا يبدو أن الاستعمال المستمر للأسبرين في مثل هذه الحالات حصيفاً، ولا سيما عندما يكون استعمال مضاد الإلتهاب غير الستيرويدي NSAID متقطعاً.

المرفقات Haemostatics

الإتامسيلات *etamsylate (Dicynene)* يُعطى مجموعياً لإنقاص النزف الشعري capillary، ومثال ذلك في غزارة الطمث.

الأدرينالين *Adrenaline* (إبينفرين) مفيد للرعاف epistaxis، وإيقاف النزف بتقبض الأوعية موضعياً عندما يُطبّق بِخَشْو فتحة الأنف بأشرطة الشاش المنقوعة بمحلول الأدرينالين.

غراء الفيرين *fibrin glue* يتكون من الفيرينوجين والثرومبين ضمن حقنتين، تكون ذروتيهما بوابه مشتركة. وهكذا يؤتى بالمكونين بحجم متعادل إلى مكان النزف حيث يتحوّل الفيرينوجين إلى فيرين بمعدّل مُعَيَّن بتركيز الثرومبين. يمكن استخدام الفيرين لصيانة الإرقاء الجراحي، ومثال ذلك، على السطح الواسع غير المُتَدَمِّل أي غير الملتئم، ولتسريع النز oozing الخارجي للدم عند المصابين بالناعور

الناعور Haemophilia

يعدّ تدبير الناعور A والناعور B (عَوَز وراثي للعامل VIII أو IX) شأنًا لذوي الخبرة الخاصة، ولكن النقاط التالية ذات أهمية عامة.

- كثيراً ما يمكن إيقاف النزف بالضغط؛ ينبغي إبتسار strapped الحواف السطحية للجروح لا أن تُخاط.

- يمكن إيقاف النزف الصغير بمستويات عامل البلازما 30% - 25 - ولكن يتطلب النزف الوخيم مستوى أقلّه 50% وتتطلب الإجراءات الجراحية أو النزوف المهدّده للحياة 75 - 100%.

- ينبغي استخدام ركازة الغلوبولين المضاد للناعور (العامل VIII) (العمر النصفى 8 - 12 ساعة) في الناعور A للنزف الذي يكون أكثر من صغير. وإن إعطاء وحدة من العامل VIII لكل كيلو غرام من وزن الجسم يرفع مستوى البلازما 2%. ولا بدّ من تكرار التحريج 2 - 3 مرات يومياً للمحافظة على المستويات الضرورية.

- يتوافر العامل VIII كمنتج مأشوب recombinant فائق النقاوة، ومنتج مشتق من البلازما فائق النقاوة، ومنتج مشتق من البلازما مرتفع النقاوة ومنتج مشتق من البلازما متوسط النقاء.

- ينبغي استخدام العامل IX (العمر النصفى 18 - 24 ساعة) للنزف الذي يكون أكثر من صغير للناعور B (داء كريسماس Christmas disease). ويرفع إعطاء وحدة من العامل IX لكل كيلو غرام من وزن الجسم مستوى البلازما 1%. وتتطلب جرعات محافظة كل 18 - 24 ساعة.

- يتوافر العامل IX كمنتج مأشوب فائق النقاوة ultrapure، ومنتج مشتق من البلازما مرتفع النقاوة high purity، ومنتج مشتق من البلازما منخفض النقاء low purity.

- تحدّد مدة المعالجة بسرعة شفاء المفصل joint المصاب أو براء الورم الدموي haemotoma. وتطلب المعالجة بالاستعاضة بعد الجراحة بحوالي 10 - 14 يوم على أقل تقدير لتأكيد الالتئام الكافي للجرح وتكوّن الندبة.

- يوصى برُكازات concentrates العامل VIII أو IX المأشوبة

لجميع المرضى غير المعالجين سابقاً، ولمن عولجوا سابقاً ولكن لا زال لديهم التهاب في الكبد وهم سلبوا المصل من الفيروس C أو فيروس الإيدز HIV، وللمرض الخفيف الوخامة إلى المتوسط الوخامة عندما لا يكفي الديسموبريسين desmopressin.

- إن الوقاية الأولية بالعامل VIII ثلاث مرات أسبوعياً أو برُكازة العامل IX مرتان أسبوعياً وجرعات محافظة على مستوى العامل فوق 1 - 2% بدءاً بالتدرّج (من خلال قنّية وريدية مكونة)، تؤدي إلى تناقص هام في النزوف العفوية والاعتلال المفصلي arthropathy.

- يساعد حمض الترانيكساميك tranexamic acid في تثبيت الخثرات في كلا الدائنين.

- تعد منتجات المركب IX المعيارية خطأً أولياً لمعالجة المرضى المرتفعي العيار لمثبطات العامل VIII، ولكن قد تكون ركازات مركب العامل IX المفعلة ضرورية للنزف المستمر الكثير التكرار أو النزف الوخيم وقد يكون العامل VIII الخنزيري أو العامل البشري VIIa المأشوب ضرورياً للنزوف الرئيسية أو الجراحة الانتقائية.

إن استنساخ cloning مورثة العامل VIII وتطوير نظم إيتاء ناقل الفيروس القهقري retroviral-vector delivery system قد زادت من إمكانية تصحيح العيب في الناعور A عبر المعالجة المورثية/الجينية gene therapy. وهذا بحسب اتجاه معين هو حقيقة مسبقة؛ فقد وجد أن المصابين بالناعور A الذين خضعوا لزراع الكبد بسبب الداء الكبدي المتقدّم يُنتجون تراكيز إرفائية من العامل VIII.

داء فون فيليبيراند (الأهبة النزفية الخلقية)

Von Willebrand's disease

يحتاج المصابون بالنمط 2B أو النمط الوخيم 3 من داء فيليبيراند، المصابون بالنزف الوخيم أو المرضى المتطلّبين للجراحة الكبرى، إلى المعالجة بالاستعاضة replacement برُكازة العامل VIII المشتقة من البلازما المتوسطة النقاوة والتي يعرف بأنها تحتوي قسيمات عديدة multimers (بُلُمرات)

الهوموسيستين البلازمي عند المصابين ببيلة للهوموسيستين الكلاسيكية للمعالجة بحمض الفوليك، والفيتامين B₁₂ والفيتامين B₆ (بيريدوكسين). تتقدم التجارب السريرية الآن لإنجاز إمكانية المعالجة المتعددة الفيتامين وتُعدُّ خياراً علاجياً للمصابين بفرط هوموسيستين الدم الخفيف إلى المتوسط، وداء الوعاء الخثاري thrombotic vascular disease.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READI

- Atrah H I 1994 Fibrin glue. British Medical Journal 308: 933-934
- Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. British Medical Journal 324: 71-86
- Dahlbäck B 2000 Blood coagulation Lancet 355: 1627-1632
- Goldhaber S Z 1998 Pulmonary embolism. New England Journal of Medicine 339: 93-104
- George J N 2000 Platelets. Lancet 353: 1531-1539
- Greaves M 1999 Antiphospholipid antibodies and thrombosis. Lancet 353: 1348-1353
- Greer I A 1999 Thrombosis in pregnancy; maternal and fetal issues. Lancet 353: 1258-1265
- Hankey G J, Eikelboom J W 1999 Homocysteine and vascular disease. Lancet 354: 407-413
- Hardman S M C, Cowie M R 1999 Anticoagulation in heart disease. British Medical Journal 318: 238-244
- Lensing A W A et al 1999 Deep-vein thrombosis. Lancet 353: 479-485
- Levi M, ten Cate H 1999 Disseminated intravascular coagulation. New England Journal of Medicine 341: 586-592
- Mannucci P M 1998 Hemostatic drugs. New England Journal of Medicine 339: 245-253
- Mannucci P M, Tuddenham E G D 2001 The haemophilias—from royal genes to gene therapy. New England Journal of Medicine 344: 1773-1779
- Scurr J H et al 2001 Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. Lancet 357: 1485-1489
- Seligsohn U, Lubetski A 2001 Genetic susceptibility to venous thrombosis. New England Journal of Medicine 344: 1222-1231
- Shearer M J 1995 Vitamin K. Lancet 345: 229-234
- Topol E J, Byzova T V, Plow E F 1999 Platelet GP11b-

لعامل فون فيليرايد (vWF) المرتفع الوزن الجزيئي²⁴. وتتطلب البلمرات الأضخم للوظيفة البيولوجية الطبيعية. وتغيب جميع البلمرات الضخمة عن البلازما في داء فون فيليرايد من النمط 3. ولذا تُفضَّل الرسابة الرديّة cryoprecipitate الغنية بمركب vWF ولكنها لا تخضع لأي عملية لإزالة الفعالية الفيروسية.

يزيد الديزموبريسين Desmopressin (DDAVP) (راجع

الفصل 37) بجرعة 0.3 - 0.4 ميكروغرام/كيلو غرام من وزن الجسم وريدياً (ويحتاج أيضاً على شكل مُركَّز يعطى داخل الأنف) من مستويات العامل VIII وعامل فون فيليرايد بمقدار 3 - 5 مرات عن الخط القاعدي، في الناعور A الخفيف إلى المعتدل؛ باستخدامه لا يصبح نقل الدم ضرورياً بعد العمليات الصغرى كقلع السن. وهو فعال أيضاً في داء فون فيليرايد من النمط 1 الخفيف إلى المعتدل حيث يوفر الديزموبريسين DDAVP معالجة من دون نقل الدم. ويحدث تسرع المقاومة tachyphylaxis مع تكرار الجرعات ولكن ثُملاً المخازن بعد مدة تتراوح بين 2 - 4 أيام. لا يستجيب المصابون بالعوز الوخيم لكل من العاملين والمصابون بأي شكل من الناعور B للديزموبريسين DDAVP. تتضمن التأثيرات الضائرة البيغ flushing، والصداع، وتسرع القلب، وفرط ضغط الدم الخفيف، ونقص صوديوم الدم hyponatremia.

الهوموسيستين والمرض الوعائي

Homocysteine and vascular disease

تصاحبت التراكيز البلازمية المرتفعة للهوموسيستين مع اختطار زائد للحوادث الوعائية الخثارية. ويُعرف هذا الترابط الآن بكونه مسبباً قوياً وذو علاقة مباشرة. وقد توافقت فرط هوموسيستين الدم الوخيم مع العوز الموروث للإنزيمات المُستقبلة للهوموسيستين، ومثال ذلك، ببيلة الهوموسيستين المعهودة (الكلاسيكية)، ولكن ثمة أسباب أخرى للدرجات الأخفّ تتضمن عوز الفيتامين B التغذوي. إن المقدار الطبيعي للهوموسيستين البلازمي حوالي 5 - 15 ميكرومول/لتر وتتصاحب القيم الأعلى مع اختطار الخثار. يستجيب ارتفاع

²⁴ يُند عامل فون فيليرايد جريباً بروتينياً -كربياً ذي 2050 مُكَة بمسرعة في قسيمات متعددة multimers (بلمرات polymers)

Journal of Medicine 344: 1527–1535
Weitz J I 1997 Low-molecular-weight heparins. New
England Journal of Medicine 337: 688–698

111a blockers. Lancet 353: 227–231
Vandenbroucke J P et al 2001 Oral contraceptives and
the risk of venous thrombosis. New England

الاضطرابات الخلوية وحالات فقر الدم

Cellular disorders and anaemias

للاستقلاب التأكسدي في جميع الخلايا.

بعض الحقائق والأفكار

- إجمالي حديد الجسم 3 - 5 غرام (40 - 50 ميلي غرام/كيلو غرام) (وهو عند الذكر أعلى من الأنثى).
- يحتوي الهيموغلوبين حوالي ثلثي حديد الجسم الإجمالي.
- تتضمن المخازن حوالي الثلث (الفيريتين ferritin، معقد الحديد - البروتين الذواب في الماء، والهيموسيديرين haemosiderine، وكُداسة غير نُوابة) في الكبد، والنقي marrow، والطحال والعَضَل.
- يوجد 5 - 10% من الحديد في نسج البدن في الميُوغلوبين myoglobin، ونوع من إنزيمات الهيم (ومثال ذلك، إنزيمات السيتوكروم) وغير إنزيمات الهيم (ومثال ذلك، إنزيمات الفلافوبروتين الفلزي metalloflavoproteins).
- يحتوي وسطي النظام الغذائي الغربي western حوالي 15 - 10 ميلي غرام حديد/يوم.
- يمتص الإنسان الطبيعي 5 - 10% من حديد الغذاء، أي 1.0 - 0.5 ميلي غرام/يوم، ويكفي هذا للذكر البالغ أو الأنثى بعد الإياس postmenopausal ولكن تتطلب النساء الحائضات menstruation أو الحوامل 1 - 3 ميلي غرام/يوم.
- يمتص المصاب بعوز الحديد أو المرأة الحامل حوالي 30% من حديد الغذاء.
- يُفقد الحديد من الجسم على نحو رئيسي في الجلد المتوسّف وخلايا المعى ويقلّ الفقدان اليومي عند الرجل عن 1 ميلي غرام/يوم؛ وعند النساء ذوات الحيض الطبيعي 1.5 ميلي غرام/يوم والوسطي عند الحامل 2 ميلي غرام/يوم.
- الفقدان الحيضي حوالي 30 ميلي غرام/دورة (مدة الحيض)؛ لهذا قد تُعَدّ النساء الحائضات في توازن سلبي الحديد.

الملخص

- لابد من الاستعمال الرشيد للأدوية المقوية للدم haematinic لتسميح فقر الدم بأشكاله المتنوعة. إن انبثاق عوامل النمو المكوّنة للدم كأدوية تنبّه سلسلة الكريات الحمر أو خطوط الخلايا النقيّة myeloid قد فتح الطريق إلى التدبير العلاجي الناجح لأشكال أخرى من المرض الدموي.
- الحديد Iron: المعالجة، فرط الجرعة الحاد.
- الفيتامين B₁₂ (الكوبالامينات).
- حمض الفوليك.
- عوامل النمو المكوّنة للدم Haemopoietic growth factors.
- فقر دم الخلايا المنجلية Sick cell anaemia.
- كثرة الحُمُر الحقيقية Polycythaemia rubra vera.
- فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anaemia.

الايضااضات leukaemias والأورام اللمفية lymphomas:

راجع الفصل 30.

الحديد Iron

استعمل الحديد وهو المعدن الذي كان رمزاً للقوة في النظم السحرية، بإعطائه للأشخاص الذين يعانون من الضعف، ولاشك بانتفاع العديد منهم، بعضهم على نحو سيكولوجي (المتفاعلون مع الغُفل) والآخرون لأنّ ضعفهم كان ناجماً عن فقر الدم بعوز الحديد. ولم يبدأ الاستعمال الرشيد للحديد إلى حين إدراك وجود الحديد في "المادة الملوّنة" في الدم وطبيعة عيب المادة الملوّنة في فقر الدم. ويُعدّ الحديد ضرورياً حقاً لا لنقل الأكسجين بواسطة الكريات الحمر فحسب، بل كمُحفّز

حرائك الحديد IRON KINETICS

غالباً ما يجري امتصاص الحديد في الاثنا عشري حيث تُحسّن البيئة الحمضية من ذوبانه، ولكن يمتص أيضاً من خلال المعى، مما يسمح باستخدام مستحضرات الإطلاق المديد. ويوجد معظم حديد الغذاء على شكل هيدروكسيد الفيريك ferric، ومعقدات البروتين - الحديد أو معقدات البروتين - الهيم. تمتص أيونات الفيروز (Fe²⁺) بدرجة أسرع من الفيريك (Fe³⁺). وهكذا فإن ازداد (ابتلاع) ingestion عامل مُرجع في الوقت نفسه، مثل حمض الأسكوربيك، يزيد مقدار شكل الفيروز؛ ويزيد حمض الأسكوربيك بجرعة 50 ميلي غرام امتصاص الحديد من الوجبة بحوالي 2 - 3 مرات. ويُنقص الغذاء امتصاص الحديد بسبب التثبيط بواسطة الفيتاتات phytates، والتانينات tannates والفسفاتات.

توازن الحديد Iron balance يتعين بالفرق بين امتصاصه وفقدانه. ويفتقد البشر لآلية إخراج الحديد الزائد ويُنجز التنظيم الفيزيولوجي لتوازن الحديد بواسطة تنظيم الامتصاص. وثمة علاقة متبادلة بين المخازن stores والامتصاص بحيث يزداد الامتصاص مع انحطاط المخزون والعكس صحيح.

تنظم الخلايا المخاطية للأمعاء الدقيقة الدانية امتصاص الحديد. يُنقل الحديد الغذائي والمعطى، إنتقالاً فعالاً إلى الخلية المخاطية المعوية، وربما مُكْتَنَفاً في البروتين DMTI ولم تُنجز التفاصيل الدقيقة بعد. ويبدو أن بروتينين آخرين هما هيفاستين hefaestin وفيروبروتين ferroportin 1 مُكْتَنَفان في النقل داخل الخلوي والإطلاق إلى البلازما على الترتيب. وقد يكتنف تنظيم الامتصاص واحداً أو أكثر مما يلي: (1) تضيق القَبْط uptake المخاطي؛ (2) إحتباس الحديد على شكل مخزون في الخلية المخاطية mucosal و(3) النقل من الخلية المخاطية إلى البلازما. وتنبه زيادة الفعالية المكونة للَحْمَر erythropoietic أيضاً زيادة الامتصاص. قد يرتبط الحديد الزائد عن حاجة الجسم ببروتين (صميم الفيريتين apo ferritin) على شكل فَرِيتين ferritin ويُفقد في لمعة جوف المعى عند انفصال الخلية المخاطية (2 - 3 أيام). يُزال الحديد بمعدل ثابت تقريباً في البراز عند الأشخاص الأصحاء.

يكون الحديد المطلوب من الجسم تجميعية مُقَلَّلة Labile pool ضمن الخلية؛ فإذا كانت هذه التجميعية زائدة فهذا ينبه إنتاج أكثر من صميم الفيريتين apo ferritin في الخلايا المخاطية للارتباط وفقدان أكثر للحديد على شكل فَرِيتين ferritin مع انفصال الخلية. إن تجميع الحديد المُقَلَّل على شكل Fe³⁺ يدخل البلازما مرتبطاً مع الغلوبولين النقال، أي الترانسفيرين transferrin، الذي يأتي به إلى مقرات الحاجة الفيزيولوجية، أي إلى طلائع الكريات الحمر على نحو رئيسي حيث يستخدم لتكوين الهيم haem. إن الطريق الرئيسي لتبادل الحديد داخلياً هو الجريان الثنائي الاتجاه من ترانسفيرين البلازما إلى جملة الحُمُر erythron، (المعرفة على أنها جميع عناصر الخلية الحمراء في أي مرحلة من النضج)، إلى البلعمية macrophage ورجوعاً إلى ترانسفيرين البلازما. وإن أكثر من 80% من الحديد المار من خلال حيز الترانسفيرين كل يوم يجري إلى جملة الحُمُر erythron ومنها تكتسب الخلايا الحمراء غير الناضجة immature الحديد من الترانسفيرين عبر مُسْتَقْبَلة نوعية للترانسفيرين المتوضّع على غشاء الخلية. وأما ضمن الخلايا، فإن البروتينات المنظمة للحديد iron regulatory proteins 1 - IRP و 2 - IRP تُضَبِّط توافر الحديد بالتحكم الذي يترجم بتخليق مستقبلات الترانسفيرين (القَبْط زائد) والفَرِيتين ferritin (التخزين زائد).

ثمة مقدار صغير من الفَرِيتين في الدم في توازن مع مخزونات الحديد. يُخزّن الحديد على شكل فَرِيتين (الذي يحتجز الحديد على شكل غير سام ولكنه سريع التحرك) وكُداسته aggregate، والهيموسيدرين hemosiderin في خلايا الكبد ونقي العظم والطحال. ويتاح قياس حالة مخازن الحديد بواسطة مقدار الفَرِيتين ferritin في المصل (20 - 300 ميلي مول/لتر طبيعياً)، وبواسطة شكل علاقة تركيز حديد المصل (30 - 10 ميلي مول/لتر طبيعياً؛ تنقص في عوز الحديد) مع قدرة ارتباط الترانسفيرين (45 - 70 ميلي مول/لتر؛ تزداد في عوز الحديد). يتفاعل الفَرِيتين في الطور الحاد، وقد لا يكون قياساً صحيحاً لمخزونات الحديد في الحالات الالتهابية مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي. ولكن التقنيات المتطورة

حديثاً في قياس مستوى البلازما لمستقبلات الترانسفيرين الذوابة (التي تزداد في عوز الحديد ولكن ليس بالعدوى أو الالتهاب) يمكن أن تساعد في تفريق فقر الدم بعوز الحديد عن فقر الدم بسبب المرض الزمن.

الزيادة الكبيرة والمطولة Prolonged heavy excess في تناول الحديد تترك الآلية الموصوفة، وتسبب الداء الهيموسيديريوني haemosiderosis، إذ لا توجد آلية فيزيولوجية لزيادة اطراح الحديد في البراز، أو الزائد بالامتصاص. يمتص المصابون بعوز الحديد مقداراً من الحديد المعطى يقارب 20 ضعفاً مما يمتصه ذوو المخزونات الطبيعية. وقد تتداخل شذوذات الأمعاء الدقيقة مع امتصاص الحديد مثل حالة المرض البطني coeliac disease والتلازيمات الأخرى لسوء الامتصاص، أو ربما تتداخل مع تحويل الحديد إلى شكل ذواب ومُخْتَزَل، كما يحدث عقب نقصان إفراز الحمض بعد استئصال المعدة الجزئي.

يوضح تكوين أملاح الحديد الذوابة (كالفسفات والفيئات phytate) في البيئة القلوية لمعظم الأمعاء الدقيقة لماذا لا يُمتَصَّ الكثير من الحديد المتناول بالفم، حتى في عوز الحديد الوخيم.

التأثيرات Interaction. يُخلب chelated الحديد في المعى مع التتراسيكلينات، والبنسيلامين، والميثيل دوبا، والليفودوبا، والكاربيدوبا carbidopa، والسيبروفلوكساسين، والنورفلوكساسين، والأوفلوكساسين ofloxacin، ويكون معقدات ثابتة مع الثيوكسين، والكابتوبريل، وثنائيات الفسفونات biphosphonates. ويمكن أن تكون هذه التأثيرات هامة سريرياً. لذا ينبغي الفصل بين تناولها بثلاث ساعات.

يزيد حمض الأسكوربيك امتصاص الحديد (انظر أعلاه) ولكن استعماله (200 ميلي غرام/يوم) غير هام سريرياً في المعالجة الروتينية؛ يربط الديفروكسامين الحديد فينقص إمتصاصه (راجع التسمم، لاحقاً)؛ ويُقص الشاي (التانينات tannins) والنخالة من امتصاص الحديد أيضاً.

المعالجة بالحديد IRON THERAPY

تُستطب المعالجة بالحديد فقط للوقاية أو للشفاء من عوز

الحديد وعلى نحو عام، فإن إتاحة 25 ميلي غرام من الحديد في اليوم لنقي العظم يسمح لفقر الدم بعوز الحديد بالاستجابة بارتفاع 1% من الهيموغلوبين (0.15 غرام هيموغلوبين 100/Hb) في اليوم؛ تحدث استجابة الخلية الشبكية reticulocyte بين 4 و12 يوماً. وتُعدّ زيادة الهيموغلوبين 2 غرام/ديسي لتر على الأقل بعد 3 أسابيع من المعالجة معياراً معقولاً للاستجابة الكافية. وإن المستحضرات الفموية هي معالجة الاختيار لجميع المرضى تقريباً بسبب فعاليتها، وأمنيتها، وقلة تكلفتها. وينبغي إخبار المستحضرات الحقنية لقليل من المرضى العاجزين عن امتصاص المستحضرات الفموية أو تحملها. ويكون نقل الخلية الحمراء ضرورياً فقط عند المصابين بفقر الدم الأعراضى symptomatic الوخيم أو حين يتعدى فقدان الزمن للدم المعدل المُمكن للإعاضة replacement الفموية أو الحقنية.

المعالجة بالحديد فموية Oral iron therapy. إن مرمى المعالجة بالحديد هو إصلاح عيب الهيموغلوبين وإعاضة مخزون الحديد. وعندما تستخدم المعالجة الفموية يمكن افتراض أن حوالي 30% من الحديد سيمتص ومن المعقول إعطاء 180 ميلي غرام من عنصر الحديد يومياً لمدة 1 - 3 شهور بحسب درجة فقر الدم. إن مخازن الحديد أسهل إعاضة بالمعالجة بالفم مقارنة بالحقن، وينبغي الاستمرار بالمعالجة بالفم (بجرعة أخفض) لمدة 3 - 6 شهور بعد عودة تركيز الهيموغلوبين للطبيعي أو حتى يتعدى فريتين ferritin المصل 50 مكروغرام/لتر (أو طوال المدة التي يستمر فيها فقدان الدم).

موانع الاستعمال Contraindications. من غير المنطقي إعطاء الحديد في فقر الدم الناجم عن العدوى المزمنة إذ يكون استعمال مخزونات الحديد مُخْتَلًا؛ لكن قد يكون هؤلاء المرضى مصابين بعوز حديد حقيقي أيضاً. وقد يصعب التشخيص بدون الإظهار المباشر للمخزونات stores في رُشافة aspirate نقي العظم. لا يتوجب إعطاء الحديد في حالات فقر الدم الانحلالي ما لم نجد أيضاً بيلة الهيموغلوبين haemoglobinuria، حيث يبقى الحديد من الخلايا المنحلة في الجسم. أكثر من ذلك أن زيادة تكون الحُمُر المصحوبة مع

حالات انحلال الدم المزمنة تُنبئ زيادة امتصاص الحديد وأن الإضافة إلى حمولة الحديد قد تسبب الداء الهيموسيديريسي haemosiderosis.

ثمة حاجة للمعالجة بالحديد في الحالات التالية:

- عوز الحديد بسبب النظام الغذائي أو فقدان الدم المزمن.
- الحمل: إن زيادة الحديد المطلوبة للأم والجنين هي حوالي 1000 ميلي غرام إجمالاً، في النصف الأخير من الحمل على نحو رئيسي. ويأخذ الجنين الحديد من الأم ولو كانت مصابة بعوز الحديد. وقلما يكفي الحديد في النظام الغذائي وينبغي إعطاء الحديد وحمض الفوليك (50 - 100 ميلي غرام من عنصر الحديد مع حمض الفوليك 200 - 500 مكروغرام/يوم) للنساء الحوامل من الشهر الرابع. وتختلف الآراء عما إذا كان ينبغي الإغذاء الوقائي لجميع النساء أو فقط لمن تُستعرف حاجتهن. وثمة مستحضرات كثيرة. ينبغي تحذير الوالدين على نحو خاص بعدم ترك الأطفال يصلون إلى الأقراص tablets.

- شذوذات السبيل المعدي المعوي التي قد ينقص معها تناسب امتصاص حديد الغذاء، أي في متلازمات سوء الامتصاص malabsorption كمرض البطن coeliac disease.

- الرضع الخُدَّج premature babies، لأنهم يولدون مع مخزونات حديد منخفضة، وعند الرضع المفلطمين أجلاً. إذ يوجد القليل من الحديد في اللبن البشري وأقل من ذلك في لبن البقرة.

- العلاج الباكر لفقر الدم الرييل pernicious الوحيم بالهيدروكسوكوبالامين، إذ تُستنفد أحياناً مخازن الحديد بوساطة الجَيْشَان (الْتَمُور) surge في تكوين الخلايا الحمراء.

مستحضرات الحديد الفموية Oral iron preparation

يوجد تنوع من مستحضرات الحديد الرسمية والمسجلة الملكية proprietary. وتُعدّ سلفات الفيروز ferrous sulphate فعالة بقدر المستحضرات الأعلى ثمناً لكل ميلي غرام يؤخذ بالفم من عنصر الحديد. ولا بدّ من تفادي فرط الجرعات البدئية من الحديد بصفة خاصة، إذ قد تسبب الأعراض الناتجة تخلي

المريض عن المعالجة. يمكن إعطاء جرعة صغيرة في البداية وزيادتها بعد أيام قلائل. ويكون الغرض إعطاء 100 - 200 ميلي غرام من عنصر الحديد كل يوم عند البالغ (3 ميلي غرام/كيلو غرام عند الأطفال). تقبل الانزعاجات المعديّة المعوية إعطاء الحديد عندما تكون المعدة ممتلئة ولكن يقل الامتصاص أيضاً مقارنةً مع الإغذاء بين الوجبات؛ مهما يكن يفضل الاستعمال مع الطعام على نحو شائع لتحسين الامتثال والمطابقة. وتتضمن المستحضرات الشائعة الاستعمال والمعدة بجرعات مقسومة ما يلي:

أقراص سلفات الفيروز ferrous sulphate tabs، 200 - 600 ميلي غرام/يوم (التي تتيح 67 - 195 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

أقراص غلوكونات الفيروز Ferrous Gluconate Tabs، 300 - 1200 ميلي غرام يومياً (التي تتيح 35 - 140 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

أقراص فورمارات الفيروز ferrous fumarat Tabs، 200 - 600 ميلي غرام يومياً (التي تتيح 130 - 195 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

وتُعدّ سوكنينات الفيروز ferrous succinate وسلفات غيليسين الفيروز ferrous glycine sulphate كبداية.

اختيار مستحضر الحديد الفموي Choice of oral iron preparation. يستخدم الحديد الفموي للمعالجة وللوقاية (أثناء الحمل) من فقر الدم عند الأشخاص الذين يشعرون باعتلال الصحة قليلاً أو كثيراً. ولذا يُعدّ حدوث الانزعاج المعدي المعوي هاماً على نحو خاص إذ يسبب إحجام المريض عن تناول الحديد. وتُعدّ البيئة عن المستحضر الذي يوفر امتصاصاً أفضل للحديد مع آثار جانبية أقل موضع جدال. وتُعدّ الانزعاج المعدي المعوي ضئيلاً ما لم تتعدّ الجرعة اليومية 180 ميلي غرام من عنصر الحديد وعندما يُعطى الحديد مع الطعام.

المساق العلاجي المقترح A suggested course. ابدأ بإعطاء المريض سلفات الحديدوز (الفيروز) على معدة ممتلئة يومياً ثم مرتين ثم ثلاثة مرات في اليوم. فإذا حدث عدم تحمل

فشل المعالجة بالحديد فموياً Failure of oral therapy
غالباً ما يكون بسبب ضعف امتثال المريض، أو النزف المستلزم، وكما في جميع المعالجات بسبب التشخيص الخاطئ.
الآثار الضائرة Adverse effects. يتحمل معظم المرضى المعالجة بالحديد فموياً ولكن يصاب حوالي 10 - 20% منهم بأعراض قد تُعزى للحديد، وعادة ما تكون إزعاجات معدية معوية. وتتضمن تأثيرات الحديد الفموي الغثيان، وألم البطن، والإمساك أو الإسهال. ويبدو أن التأثيرات المعدية المعوية متعلقة بالجرعة ويُفضل تدبيرها بازدراد القرص مع الطعام أو بعده أو بإنقاص مقدار محتوى الحديد في كل جرعة. وهذا يُطيل المدة اللازمة للمعالجة. ويمكن معالجة الإسهال أو الإمساك أعراضياً بلا تبديل في التدبير العلاجي.

المعالجة بالحديد حقناً Parenteral iron therapy

نحتاج لهذه المعالجة في الحالات التالية:

- عندما لا يمكن امتصاص الحديد من الأمعاء.
- عندما لا يمكن التعويل على المريض بتناول الدواء، أو عندما يعاني من أعراض معوية غير قابلة للحمل.

سرعة استجابة تكوين الدم Speed of heamopoietic
ليست أسرع مما هو مع الجرعات الكاملة من الحديد فموياً والمأخوذة على نحو موثوق والامتصة طبيعياً، وبكلا الحالتين يُقدم الحديد لاستعمالة بوساطة النقي marrow الفعال، ولكن المساق العلاجي للحديد المحقون يُخزن ويستعمل على مدى شهور. أما أملاح الحديد الثنائية والمعلقة فموياً فهي غير ملائمة مثل مستحضرات الحقن إذ أنها تُعدّ مُرْسبات قوية للبروتين لذا تُستعمل معقدات الحديد اللامتناهية.

إعطاء الحديد بالعضل. إن حقنة سوربيتول الحديد Intramuscular iron. Iron sorbitol inj (50 ميلي غرام حديد/ميلي لتر) هي معقد لحمض سبتريك سوربيتول الحديد ذي الوزن الجزيئي > 5000 الذي يمتص إلى الدم بسرعة من مقر الحقن العضلي i.m. يرتبط سوربيتول الحديد مع غلوبولين البلازما، والترانسفيرين، ويُخزن في النقي والكبد. ولا يؤخذ بصفة أساسية بالجهاز الشبكي البطاني

معوي، أوقف الحديد لمدة أسبوع وكرر إعطاءه، وهكذا في كل خطوة. وعندما يحدث الانزعاج المعدي المعوي على الرغم من ذلك، حاول إعطاء غلوكونات الحديدوز ferrous gluconate، أو سكوكسينات أو فومارات الحديدوز ferrous. وعندما لا تُحدي المستحضرات البسيطة (السابقة) وهذا بعيد الاحتمال، يمكن تجريب المستحضرات المُعَقَّدة صيدلانياً ومستحضرات الإطلاق المديد sustained-release الباهظة الثمن. فهي تُطلق الحديد ببطء فقط بعد عبور البواب pylorus، من الراتينات resins والمواد الخالبة chelates (إيديئات edentate الحديد والصدويم) أو المطارس البلاستيكية (اللدينة) plastic matrices، ومثال ذلك، Feospan, Ferrograd slow - Fe، ويُطلق الحديد في الأمعاء الدقيقة السفلية أكثر من العلوية. وأما المرضى الذين لا يمكنهم تحمل الأشكال المعيارية حتى يتناولوها مع الطعام فقد يكسبون كثيراً من الحديد مع القليل من الأعراض المزعجة باستخدامهم مستحضر الإطلاق المديد.

تتوافر مستحضرات سائلة للبالغين الذين يجذبونها وللأطفال الصغار، ومثال ذلك، المحلول الفموي لسلفات الفيروز (الحديدوز)، للأطفال paediatric: تحتوي 5 ميلي لتر منه حوالي 12 ميلي غرام من عنصر الحديد: ولكنها تُلوّن الأسنان. ومركب/معقد الحديد العديد السكريد (Niferex): ويحتوي 5 ميلي لتر منه حوالي 100 ميلي غرام من عنصر الحديد. وتُمة مستحضرات أخرى كثيرة للحديد يمكن أن تعطي نتائج مُرضية.

تتميز أشكال الإطلاق المديد والأشكال الخالبة للحديد (انظر أعلاه) بكون التسمم أقل خطورةً عندما تُستهلك (أدوية الأم) من قبل الأطفال اليافعين young children، وهو خطر حقيقي.

تُسوّد المعالجة بالحديد البراز ولكن لا تتداخل عموماً مع الاختبارات الحديثة للدم الخفي (التي يُحتاج غالباً في استقصاء فقر الدم)، ويرجح أن تعطي نتيجة إيجابية مغلوطة مع بعض اختبارات الدم الخفي الأقدام، ومثال ذلك، اختبار الغواياك guaiac test.

reticulendothelial يُطرح الحديد الزائد غير المرتبط في البول (حوالي 30% من الجرعة) الذي قد يتحول إلى الأسود على نحو عابر في توقيت ذروة إخراج الحديد أو عند الوقوف لعدة ساعات فقط.

إعطاء الحديد بالوريد. تُعطى حقن دكستران الحديد Intravenous iron. Iron dextran inj (هيدروكسيد الحديدك ferric hydroxide المُعَقَّد مع الدكسترانات؛ 50 ميلي غرام/ملي لتر) وحقنة سُكروز الحديد iron sucrose inj. (هيدروكسيد الحديدك ferric المُعَقَّد مع السُكروز؛ 20 ميلي غرام/لتر) بالحقن الوريدي البطيء أو بالتسريب (ولا يوصى بها للأطفال).

لا يتوجب إعطاء العلاج بالحديد الفموي قبل 24 ساعة من بدء الحقنات العضلية وبعد خمسة أيام من آخر حقنة وريدية؛ لا يُعدَّ عدم الاستمرار ضرورياً فحسب، بل قد يُعزَّز التفاعلات الضائرة بإشباع سعة الارتباط مع بروتين البلازما (الترانسفيرين transferrin) إذ يعطي الحديد المحقون تركيزاً للحديد غير المرتبط في البلازما أعلى من المأمون.

الجرعات Doses. يؤكد على المطلوب الإجمالي التقريبي من جداول تقدير الجرعات لدى المصنَّعين، والتي تربط وزن الجسم بعبء الهيموغلوبين. يُعطى سوربيتول الحديد على نحو طبيعي يومياً أو في أيام متناوبة عندما يكون التحمُّل منخفضاً. ويُعطى بالحقن العضلي العميق، وقد يكون مؤلماً. ويُلوَّن الجلد (لمدة تقارب الستين)، ويمكن تقليل ذلك إلى حده الأدنى بغرز الإبرة needle خلال الجلد ومن ثم تحريك الجلد والنسيج تحت الجلد جانبياً قبل دخول العضل بحيث يُزوَّى angulated مسار الإبرة عند سحبه (التقنية Z).

الآثار الجانبية Adverse effects. تتضمن التفاعلات العامة الصداع، والدوخة، والغثيان، والقيء، والتوهان disorientation والإحساسات بالضغط في الصدر، وألم عضلات، ونقص ضغط الدم، والمذاق المعدني، والشرى وفرط التحسس. ونادراً ما يسبب الحديد بالوريد تفاعلات تأقية وينبغي إتاحة تسهيلات الإنعاش القلبي الرئوي.

عوز حمض الفوليك Folic acid deficiency قد يوضَّح

بالمعالجة الفعالة بالحديد. وعندما يوجد عَوَز الحديد وحمض الفوليك معاً، فإن نقص الأخير قد لا يتوضَّح بسبب اختلال تكون الدم haematopoiesis بسبب عدم كفاية الحديد. وعندما يجري التزوُّد بالحديد فإن زيادة تَكوُّن الدم تُبيِّن عوز حمض الفوليك. ويميل ذلك للحدوث أكثر أثناء الحمل بسبب متطلبات الجنين الكبيرة لجميع مقويات الدم haematinics، ولذا كثيراً ما يعطى حمض الفوليك لجميع الحوامل المصابات بفقر الدم (انظر أدناه)؛ ويحدث أيضاً في متلازمات نقص الامتصاص حيث قد يوجد سوء امتصاص لهذه المركبات معاً.

فرط الجرعة الحادة: التسمم

Acute overdose: poisoning

قد تسبب الجرعات الكبيرة من أملاح الحديد بالفم التهيج المعدي المعوي الوخيم، وربما تسبب نخرًا للغشاء المخاطي. ويظهر تشريح الجثة autopsy ضرراً وخيماً في الدماغ والكبد. ويُعدَّ التسمم بالحديد خطراً ولاسيما عند الأطفال. وإن أشكال الإطلاق المديد أكثر مأمونية في البيوت التي يسكنها آباء مهملون يعيشون مع أطفال صغار. وتُعدُّ سلفات الفيروز الأكثر سمية.

وللتسمم الحاد بالحديد الفموي المراحل النموذجية التالية:

1. بعد 0.5 - 1 ساعة من الابتلاع يحدث ألم في البطن، والقيء الرمادي الأسود، والإسهال، وكثرة الكريات البيض leucocytosis وفرط سكر الدم hyperglycaemia. وتتوضَّح الحالات الوخيمة بالحمض acidosis والوهط القلبي الوعائي الذي قد يستمر إلى السبات (الغيوبة) coma والموت.

2. يتبع ذلك فترة تحسُّن تدوم حوالي 6 - 12 ساعة، قد تمتد أو تتدهور إلى المرحلة التالية.

3. اليرقان، ونقص سكر الدم hypoglycaemia، والنزف، واعتلال الدماغ، والحمض الاستقلابي والاختلاجات المتبوعة بالوهط القلبي الوعائي، والسبات وكثيراً ما يحدث الموت بعد حوالي 48 - 60 ساعة من الابتلاع.

4. قد ينتج انسداد معدي معوي علوي بعد شهر أو شهرين لاحقاً بسبب التندُّب scarring والتضيُّق stricture.

تعدّ معالجة **Treatment** التسمم الحاد بالحديد إسعافية، ويجب بذل الجهود العاجلة لخلّب chelate الحديد في الدم والمعدة والأمعاء. يُساعد البيض النيء واللبن milk في ارتباط الحديد ريثما يُتاح العامل الخالب.

ينبغي إعطاء الديسفيريوكسامين *desferrioxzmine* 1 - 2 غرام بالعضل كخطوة أولى؛ الجرعة نفسها عند البالغين والأطفال. وبعد ذلك فقط ينبغي إنجاز شفط aspiration المعدة أو تحريض القيء emesis. عند استخدام الغسل lavage ينبغي أن يحوي الماء كمية من الديسفيريوكسامين 2 غرام/لتر. بعد إفراغ المعدة، ينبغي ترك 10 غرام من الديسفيريوكسامين في 50 - 100 مل ماء في المعدة لخلّب أي كمية متبقية من الحديد في جوف الأمعاء؛ حيث لا يُمتصّ.

ينبغي إعطاء الديسفيريوكسامين فيما بعد بالتسريب الوريدي بحيث لا يتعدى 15 ميلي غرام/كيلو غرام/ساعة (80 ميلي غرام/كيلو غرام/24 ساعة أعظمية) أو حقنات عضلية إضافية (2 غرام في 10 ميلي لتر من الماء المقطر) كل 12 ساعة. ويُعدّ التسمم وخيماً عندما يتعدى تركيز الحديد البلازمي السعة الإجمالية الرابطة للحديد (حدّها الأعلى 75 ميلي مول/لتر) أو عندما تصبح البلازما قرنفلية (حمراء وردية) pink بسبب التكوين الضخم للفيريوكسامين ferrioxamine (انظر أدناه). عندما يشبّه بالتسمم الوخيم يُستطبّ الإعطاء الوريدي للديسفيريوكسامين أكثر من العضلي بدون انتظار نتيجة تركيز البلازما.

الديسفيريوكسامين Desferrioxamine (ديفيريوكسامين deferoxamine) (Desferal) (العمر النصف 6 ساعات) يُعدّ عاملاً خالباً للحديد (راجع العوامل الخالبة chelating agents، الفصل 9). لقد اكتشفت المواد التي تحتوي الحديد (السيديرامينات sideramines) أثناء الاستقصاء المنهجي لمُسْتَقْبَلَات الشعَاء actinomycete (جرثومة من الشعائيات). وكان الفيريوكسامين أحد هذه المواد. ويمكن للحديد في هذه المادة أن يُزال كيميائياً، تاركاً الديسفيريوكسامين.

عندما يصبح الديسفيريوكسامين على تماس مع الفيريك ferric، يلتف هذا الجزيء ذي السلسلة المستقيمة حوله،

ويكون معقداً غير سام ذي ثبات كبير (فيريوكسامين ferrioxamine)، يُطرح في البول ويكسبه لوناً أحمر/برتقالياً، ويطرح في الصفراء bile. لا يُمتصّ من الأمعاء لذا يجب حقنه للتأثير المجموعي. وإن 5 غرام من الديسفيريوكسامين تخلّب الحديد المُحتوى في حوالي 10 أقراص من سلفات أو غلوكونات الفيروز ferrous في التسمم الحاد، كمقابل للتحميل المفرط overload المزمن. وله ألفة مهمة للمعادن الأخرى بوجود زيادة من الحديد.

يُعدّ الديسفيريوكسامين فعالاً في معالجة التسمم الحاد بالحديد وفي المعالجة وربما في تشخيص الأمراض المترابطة مع التراكم المزمن للحديد. ويتاح مستحضر موضعي من أجل فرط الحديد في العين ocular siderosis.

الآثار الضائرة الخطيرة Serious adverse effects غير شائعة ولكنها تتضمن الأطفاح rashes والتفاعلات التأقية؛ يمكن أن يحدث الساد cataract في العين، وتضرّر الشبكية وقد يحدث الصمم deafness مع الاستخدام المزمن. يحدث نقص ضغط الدم عند تسريب الديسفيريوكسامين بسرعة جداً ويوجد خطر من متلازمة الضائقة التنفسية عند البالغين (قد تكون قاتلة) بسبب التسريب infusion الذي يتعدى 24 ساعة¹.

التحميل المفرط المزمن للحديد Chronic iron overload

ينفرد البشر بعجزهم عن إخراج الحديد الزائد، فعند وجود استعمال غير مضبوط للحديد، يتراكم بدرجة متروية فيمكن للمعالجة بالحديد حقناً وبكميات كبيرة أو بنقل الدم مرة أو أكثر (مثل معالجة الثلاسيميا² thalassaemia) أن تؤدي إلى الداء الهيموسيديرينسي hemosiderosis.

معالجة Treatment التحميل المفرط المزمن للحديد chronic iron overload، ومثال ذلك، داء ترسب الأصبغة

¹ Tenenbein M et al 1992 Lancet 339:699

² شخص عمره 26 عاماً مصاب بالثلاسيميا الكبرى يتناول 404 وحدات من الدم على مدى عمره. فكانت مخزونات الحديد لديه كبيرة (تقدّر بأكثر من 100 غرام) بحيث أثارت كاشف المعدن عند نقطة تفتيش أمني في أحد المطارات (Jim RTS 1979 Lancet 2: 1028).

للاستقلاب ولكنه يحمل اختطار تحريك الحديد من مقرات التخزين الشبكي البطاني reticuloendothelial المأمونة نسبياً إلى تجميعه pool سامة في الخلايا المتنية parenchymal cells. يمكن لهذا التدبير أن يضع المريض المعتمد على نقل الدم في توازن سلبي مرغوب للحديد. وغالباً ما يُعدّ الامتثال compliance مشكلة، ويُعدّ صعباً بصفة نموذجية في أثناء الأعمار بين الثالثة عشر والتاسعة عشر والذين تعتمد حياتهم على نقل الدم. إن تكلفة المعالجة الخالبة لفترة طويلة ضخمة حالياً وتزيد المشاكل الأخلاقية الكبيرة في الدول الفقيرة اقتصادياً حيث يعيش معظم المرضى مع التلاسيمية والاعتلالات الهيموغلوبينية heamoglobinopathies.

إن العامل الخالب للحديد الممتص عن طريق الفم، غير باهظ الثمن، الفعال والمأمون يُحسّن الامتثال ويحسن جودة حياة المصابين. إن الديفيريبرون deferiprone، الذي هو الأفضل من بين العديد من العوامل المفحوصة، أقل فعالية من الديسفيريوكسامين desferrioxamine ويحمل اختطار ندرة الحبيبات agranulocytosis وقد يسبب نفسه تليفاً نسيجياً. لا يزال خاضعاً للتجربة السريرية ولكنه قد يكون ساماً جداً للاستخدام العام.

الفيتامين Vitamin B₁₂

فقر الدم الوبيل PERNICIOUS ANAEMIA

جرى إثبات الحاجة إلى عاملين لشفاء فقر الدم الوبيل في عام 1925: أحدهما في الغذاء (العامل الخارجي extrinsic factor) والآخر في عصارة المعدة (العامل الداخلي intrinsic factor).

- عُزل العامل الخارجي، وهو السيانونوكوبالامين cyanocobalamin (الفيتامين B₁₂) عام 1948.
- يعمل العامل الداخلي (وهو بروتين سكري glycoprotein يُفرز بواسطة الخلايا الجدارية parietal cells لقاع fundus وفؤاد cardia المعدة) كـمجرّد ناقل vehicle لحمل العامل الخارجي الهام إلى الجسم عن طريق مستقبلات في

الدموية haemochromatosis، المرضى المعتمدين على نقل الدم بسبب حالات انحلال الدم المزمنة، التلاسيمية وحالات انحلال الدم المعنّدة مع التحميل المفرط للحديد التسريسي transfusional (الحُدَاد siderosis). إن مرمى المعالجة هو إنقاص مخزونات حديد الجسم عند المستويات قرب الطبيعة والمحافظة عليها لتجنّب تضرر النسيج المصحوب مع التحميل المفرط overload للحديد.

يمكن نزع الحديد بالفصد venesection المتكرّر في داء ترسب الأصبغة الدموية haemochromatosis عندما لا يوجد فقر دم. فالقصد المنفرد لحوالي 450 ميلي من الدم، في غياب فقر الدم، يزيل 200 - 250 ميلي غرام من الحديد ويمكن تكراره أسبوعياً عند المصابين بداء ترسب الأصبغة الدموية حتى يصل الفيريتين ferritin إلى المجال الطبيعي. وتُطلب المعالجة المحافظة بإجراء الفصد كل 3 - 4 شهور بعد الإزالة الكاملة لحمل load الحديد. وقد يتطلّب عدد قليل من المصابين بداء ترسب الأصبغة الدموية وفشل القلب معالجة خالبة chelation.

يتطلّب المصابون بالحُدَاد التسريسي transfusion siderosis برنامجاً طويل الأمد من المعالجة الخالبة chelation therapy ونبدأ بالمعالجة الخالبة بعد حوالي 10 - 20 نقلاً دمويّاً في حوالي 3 سنوات من العمر عند المرضى المعتمدين على نقل الدم منذ سن الرضاع infancy (التلاسيمية الكبرى، وفقر الدم الخلقي congenital المعنّدة). ونبدأ بالاستقلاب chelation بعد حوالي 20 نقل للدم أو عندما يصل فيريتين ferritin المصل إلى حوالي 2 - 3 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي عند المرضى الأكبر عمراً المصابين بحالات فقر الدم المكتسبة aquired المعتمدة على نقل الدم.

يمكن أن يُجرى الاستقلاب chelation على نحو فعال فقط بإعطاء الديسفيريوكسامين حقناً بطيئاً تحت الجلد أو وريدياً من خلال قنطار مستقر indwelling catheter بمضخة حقن محمولة portable syringe pump، أي على مدى 9 - 12 ساعة ليلاً، لمدة 5 ليالي في الأسبوع. ويُتجنّب إعطاء حمض الأسكوربيك فموياً الوقت نفسه، لأنه يزيد إتاحة الحديد الحرّ

• الشذوذات في النسيج الظهاري epithelial، ولاسيما في السبيل الهضمي، ومثال ذلك، التهاب اللسان sore tongue وسوء الامتصاص.

الكوبالامينات COBALAMINS

تتألف الكوبالامينات من عائلة من المركبات التي تتشارك ببنية معقدة. يُعرف الفيتامين B₁₂ بالسانوكوبالامين cyanocobalamin لأنه عندما عُزل أصلاً، حَصَلَ خطأ في المختبر إذ وضعت مجموعة سيان في الموضع بيتا β للكوبالت. إن الفيتامين B₁₂ إنزيم خلوي فعال ضروري لنزاع الميثيل من رباعي هيدروفولات tetrahydrofolate لتخليق الدنا DNA. لا يمكن للحيوانات تخليق الكوبالامين ولذا فهي تعتمد في الحصول عليه من الأحياء الدقيقة بصفة مباشرة أو غير مباشرة. يُنتَج الكوبالامين. في الطبيعة بوساطة الأحياء الدقيقة المنتجة للكوبالامين فقط، وتحصل العواشب herbivores على إمدادها من النباتات الملوثة بالجراثيم والبراز. أما اللواحم carnivores فتحصل على إمدادها بابتلاع النسيج العضلية والمنتنية parenchymal لهذه الحيوانات. ويُعد البروتين الحيواني المصدر الغذائي الرئيسي للكوبالامين عند الإنسان، ومع أن الجراثيم في القولون البشري تُخَلِّق الكوبالامين، فإنه يتكوّن بطريقة بعيدة جداً عن الامتصاص بوساطة نظام النقل اللفائفي ileal. وتُعاني الأرانب البرية من عوز الفيتامين B₁₂ إذا لم تأكل برازها.

يحتص حوالي 70% من الكوبالامين المهضوم بوجود العامل الداخلي وأقل من 2% في غيابه. وقد يُمتَصَّ بعض السيانونوكوبالامين بالانتشار المُفَعَّل، أي بصفة مستقلة عن العامل الداخلي، وقلما يعوّل على ذلك إلا مع الجرعات الضخمة. يتمخض العوز الغذائي فعلياً عند الناس الفقراء العاجزين عن شراء اللحم، وعند النباتيين تماماً Vegans، ولاسيما النباتيون غير المتوافقين.

يؤدي عوز Deficiency الفيتامين B₁₂ في الجسم إلى ما يلي:

- فقر الدم الضخم الأرومات Megaloblastic anaemia.
- تنكس الدماغ، والجلل الشوكي (تنكس توليفي تحت حاد) والأعصاب المحيطة؛ وقد تكون الأعراض نفسية وفيزيائية.

الامتصاص والنقل

ABSORPTION AND TRANSPORT

إن المطلب اليومي للكوبالامين حوالي 3.0 ميكروغرام. يحصل الامتصاص في اللفائفي ileum النهائي على نحو رئيسي، يُحْمَل في البلازما مرتبطاً مع البروتينات. يُحْمَل حوالي 90% من الكوبالامين الممتص حديثاً أو المُعْطَى على الترانزكوبالامين II transcobalamin وهو بروتين ناقل هام يُصَنَّى سريعاً من الدوران (العمر النصف 6 - 9 دقائق). يُسَبِّب العوز الوراثي للترانسكوبالامين II عوز الكوبالامين الوخيم. يرتبط حوالي 80% من جميع الكوبالامين الدوراني مع الترانزكوبالامين I (العمر النصف 9 - 12 يوماً) الذي قد يُعَدَّ شكلاً تخزينياً بلازماً (وليس لعوزه الوراثي أي نتائج). يعمل الكوبالامين في شكله المُخْتَزَل reduced كوب (I) الامين alamin (I) cab كتمم لإنزيم coenzyme لستاز الميثونين methionine synthase في التفاعل المولّد لرباعي هيدروفولات tetrahydrofolate، ولابدّ من وجوده لتخليق الدنا DNA والرنا RNA.

لا يُستقلب الكوبالامين بدرجة هامة ويَمُرُّ على الصفراء (ويمكن للمرض المعوي أن يقطع الدوران المعوي الكبدي ويُسرّع بدء العوز السريري)، ويُطْرَح بالكلية. يُقَدَّر مخزون الجسم بحوالي 5 ميلي غرام (معظمها في الكبد) وهي كافية لمدة 2 - 4 سنوات إذا توقّف امتصاصه.

دواعي استعمال الفيتامين B₁₂

INDICATIONS FOR VITAMIN B₁₂

يُعْطَى للوقاية والشفاء من حالات عَوَزِهِ. ويُفَضَّل الهيدروكسوكوبالامين للاستعمال السريري.

فقر الدم الوبيل (الأديسونسي) Pernicious anaemia (Addisonian). تعجز المخاطية المعدية الضامرة atrophic عن إنتاج العامل الداخلي (حمض) بسبب تفاعل مناعي ذاتي في

170 نانوغرام/لتر). وتوجد قلة الكريات الشاملة -pancyto- penia في العَوَزِ الوخيم، يُظهر الفِلَمُ الدموي تَبَكُّلَ الكريات المتفاوت anisopoikilocytosis مع خلايا كُبروية يعضوية oval macrocytes وعدلات مفرطة التقطع (الشُدَف) hypersegmented neutrophils؛ يكون النقي ضخم الأرومات. ويمكن استعراف أصداد العامل الداخلي في مصل كثير من المصابين بفقر الدم الويل.

يُساعد امتصاص فيتامين B₁₂ المُشعَّ (اختيار شيلينغ Schilling test) في التمييز بين السببين المعدي والمعوي. أولاً: يُعطى المريض جرعة صغيرة من فيتامين B₁₂ المُشعَّ radioactive فموياً، وجرعة ضخمة من الفيتامين B₁₂، غير المشع بالعضل في الوقت نفسه. تُشعَّ الجرعة الضخمة المحقونة مقرات الارتباط بحيث لا يمكن لأي جرعة فموية مُشعة ممتصة أن تقوم بالارتباط ولَسوف تُزال في البول، بحيث يمكن قياسها بسهولة (يظهر < 10% من الجرعة المُعطاة في بول 24 ساعة في الحالة الطبيعية إذا كانت وظيفة الكلية طبيعية أيضاً). أما في فقر الدم الويل وفي سوء الامتصاص، فيُهمل الامتصاص من المعوي ولذا لا يظهر النشاط الإشعاعي radioactivity في البلازما (مقاساً أثناء 8 - 12 ساعة لاحقاً) وفي البول أو يكون مهملاً.

ثانياً: يُعاد الاختبار مع إضافة العامل الداخلي إلى جرعة الفم. فيُمتص فيتامين B₁₂ المُشعَّ الآن في فقر الدم الويل (ولكن ليس في حالة سوء الامتصاص) ويُتحرَّى في البلازما، والبول ونحتاج إلى هاتين الخطوتين من الاختبار لزيادة معولية تشخيص فقر الدم الويل إلى حدها الأعظم.

موانع استعمال الفيتامين B₁₂

CONTRAINDICATIONS TO VITAMIN B₁₂

يُعدّ فقر الدم غير المُشخص على نحو حاسم مانع استعمال هام. يجب أن تكون معالجة فقر الدم الويل كافية ولمدى الحياة، لذا يُعدّ التشخيص الدقيق أساسياً. يتداخل الفيتامين B₁₂ حتى بالجرعة المفردة مع الصورة الدموية hematological picture لعدة أسابيع (يعود تكوين الدم ضخم الأرومات إلى الطبيعي أثناء 12 ساعة)، على الرغم من بقاء اختبار

الخلايا الجدارية المعدية وبسبب العامل الداخلي نفسه، ثمة فشل في امتصاص الفيتامين B₁₂ في اللغائفي النهائي لذا ينتج العَوَزِ ويختلف مآل prognosis المصاب بفقر الدم الويل غير المصحوب بمضاعفات والممكن علاجه بالهيدروكسوكوبالامين، قليلاً عن المآل في بقية المجتمع على الرغم من اسمه (الذي أعطي عندما لم يكن علاجه معروفاً إذ اعتقد بأنه اضطراب ورمي neoplastic ناجم عن ظهور نقي العظم ذي الأرومات الضخمة megaloplastic). تنشأ المضاعفات العصبية، خاصة الشنّاج spasticity، فقط بعد العَوَزِ الوخيم المطوّل ولكنها قد تكون دائمة؛ نادراً ما تشاهد اليوم. إن الإزالة الكاملة للمعدة أو ضمور الغشاء المخاطي الباقي بعد استئصال المعدة postgastrectomy قد يؤدي بعد عدة سنوات إلى فقر دم مشابه.

متلازمات سوء الامتصاص - Malabsorption synd-

romes يشيع عَوَزُ الفيتامين B₁₂ في متلازمة العروة الراكدة stagnant loop syndrome (فرط نمو الجراثيم التي تتنافس على الكوبالامين المتاح ويمكن شفاؤها بمضادات الميكروب الواسعة الطيف)، وقطع اللغائفي ileal resection، وداء كرون Crohn's disease والذرب المداري tropical sprue المزمن الذي يصيب اللغائفي النهائي terminal ileum، على الرغم من حدوث فقر الدم الضخم الأرومات على نحو متأخر نسبياً فقط. يمكن للدودة الشريطية *Diphyllobothrium latum* السمكية fish أن تصيب البشر الذين يأكلون بطارخ (بيوض السمك) سمك الماء العذب النيئة أو المطبوخة جزئياً، ويمكنها النمو حتى 10 أمتار في المعوي وتتنافس على الكوبالامين المأكول (المُزْدَرَد).

لقد عَزَى التسمم بالتبيخ tobacco amblyopia إلى التسمم بالسيانيد من التبغ القوي الذي يتداخل مع وظيفة تميم إنزيم coenzyme الفيتامين B₁₂؛ يمكن إعطاء الهيدروكسوكوبالامين hydroxocobalamine (وليس السيانوكوبالامين).

تشخيص عوز الفيتامين B₁₂

DIAGNOSIS OF B₁₂ DEFICIENCY

إن التركيز المصلي للفيتامين B₁₂ منخفض (الطبيعي - 925

شيلينغ تشخيصياً.

المستحضرات والاستعمال

PREPARATIONS AND USE

يُرْبَط الهيدروكسوكوبالامين *hydroxocobalamine* ببروتين البلازما إلى مدى أكبر من السيانونوكوبالامين، بحيث يكون أقل حرية للانطراح في البول بعد حقن جرعات أدنى نوعاً ما، وبفواصل أطول وكافية علاجياً. وهكذا يُفَضَّل الهيدروكسوكوبالامين على السيانونوكوبالامين، ويُعتَقَد بأن الأخير يعطي نتائج مُرضية بقدر ما تكون الجرعات المُعطاة أكبر بكثير من الحالة الفيزيولوجية. يبقى السيانونوكوبالامين متاحاً.

إن الجرعة البدئية للهيدروكسوكوبالامين في حالات فقر الدم بعوز الكوبالامين التي تتضمن فقر الدم الوبيل غير المصحوب بمضاعفات هي 1 ميلي غرام بالعضل كل 2 - 3 أيام حتى 5 جرعات لتحريض الهدأة *remission* وإعاضة المخزونات *stores*. وأما الجرعة الصائنة فهي 1 ميلي غرام كل ثلاث شهور؛ لن تجد الجرعات الأعلى مقرات ارتباط وستطرح في البول. تُبَرَّر الجرعات الأعلى أثناء الدِّيَال dialysis الكلوي أو الصفاقي *peritoneal* إذ تزداد تصفية الهيدروكسي كوبالامين *hydrox colalamine* ويُمتل ارتفاع حمض الميثيل مالونيك *methylmalonic acid* كناتج وكذلك الهوموسيستين *homocysteine* عامل اختطار مستقل من أجل الأحداث الوعائية عند هؤلاء المرضى (انظر لاحقاً).

تفشل إضافات الجرعة الروتينية المنخفضة من الهيدروكسي كوبالامين والفولات *folate* والبيريدوكسين في السيطرة على فرط هوموسيستين الدم *hyperhomocysteinaemia* لدى حوالي 75% من مرضى الدِّيَال ولكن تُعَدُّ الجرعات فوق الفيزيولوجية فعالة وهي: هيدروكسي كوبالامين 1 ميلي غرام/يوم، وحمض الفوليك 15 ميلي غرام/يوم وبيرويدوكسين 100 ميلي غرام/يوم.

يشعر المريض بالتحسن بعد يومين من بدء المعالجة، وتبلغ الخلايا الشبكية *reticulocytes* الذروة بعد 5 - 7 أيام ويرتفع الهيموغلوبين وعدد الكريات الحمر والهيماتوكريت بنهاية

الأسبوع الأول. تعود هذه المناسب *indices* إلى الطبيعي خلال شهرين بغض النظر عن المستوى البدئي. يشير الفشل في الاستجابة إلى التشخيص المغلوط أو المنقوص (وجود عَوَزٍ مشترك في عامل دموي آخر). غالباً ما يستنفد التنبيه البدئي لتخليق الهيموغلوبين مخزونات الحديد والفولات *folate* فقد يُحتَاج لإضافتها. قد يحدث نقص البوتاسيوم في الدم *hypokalaemia* عند ارتفاع استجابة الكرية الحمراء في الحالات الوخيمة. ويُعزى إلى قَبْط البوتاسيوم عبر حملة الحُمُر *erythron* (كتلة الكرية الحمراء) فينبغي إعطاء البوتاسيوم بالفم قبل الشروع بالمعالجة عند المريض ذي مستويات البوتاسيوم المنخفضة أو الحدية *borderline*. ومجرد استبعاد الأسباب البديلة أو الإضافية لفقر الدم، ينبغي معالجة الاستجابة المنقوصة بزيادة تواتر الحقنات وكذلك المقدار (بسبب فقدان البولي الناتج عن التراكم البلازمية المرتفعة). ويُعَدُّ عكس الضَّرَر العصبي بطيئاً (ونادراً ما يكون ملحوظاً) وتتعلّق درجة الشفاء الوظيفي على نحو معكوس بمدى الأعراض وأمدّها.

لأبَد من تعيين الهيموغلوبين كل 6 شهور على الأقل لضبط كفاية المعالجة وللتحري الباكر عن فقر الدم بعوز الحديد بسبب فقدان حمض المعدة *achlorhydria* (يشيع عند المصابين بفقر الدم الوبيل < 60 عام) أو سرطانة المعدة التي تحدث لدى حوالي 5% من المصابين بفقر الدم الوبيل. يُعَدُّ الإعطاء كسعوط *snuff* أو ضَبُوب *aerosol* فعالاً عندما تُرفض الحقنات *injections* أو تكون غير عملية (الأرجحية النادرة، واضطراب النزف)، ولكن هذه الطرق أقل مَعُولِيَّة. وربما تُفَضَّل الجرعات الفموية اليومية الضخمة (1000 ميكروغرام)؛ ويجب إعاضة المخزونات المستنفدة بالكوبالامين حقناً قبل التحوّل إلى المستحضر الفموي؛ ويجب أن يمتثل المريض؛ أن يكون رصد الدم أكثر تواتراً ويجب كذلك إثبات أن مستويات الفيتامين *B12* المصلية كافية.

الأثار الضائرة لا تحدث فعلياً، ولكن يُعَدُّ استعمال الفيتامين *B12* "كمقوٍ *tonic*" إساءةً لدواء قوي، إذ قد يجعل تشخيص فقر الدم الوبيل غامضاً، وهو أمر هام جداً لِمَرَض

الأرومات بعوز الكوبالامين عن التداخل مع استعمال حمض الفوليك ويمكن عكس التبدلات الشكلية morphological لعوز الكوبالامين بوساطة حمض الفوليك. ولابد من إدراك أن حمض الفوليك لا يتيح معالجة كافية لفقر الدم الويل. ولا يمكن للفيامين B₁₂ أن يوفر معالجة كافية لفقر الدم الضخم الأرومات بعوز حمض الفوليك، على الرغم من حدوث استحابة جزئية إذ يقوم الفيامين B₁₂ بدور في استقلاب الفولات folate.

الوجود والمتطلبات

OCCURRENCE AND REQUIREMENTS

يُعدّ حمض الفوليك واسع التوزع، ولاسيما في النباتات الخضراء، والخميرة، والكبد. وتبلغ المتطلبات اليومية من حمض الفوليك عند البالغ حوالي 50 - 100 ميكروغرام، ويتاح ذلك في نظام غذائي يحتوي حوالي 400 ميكروغراماً من عديد الغلوتامات polyglutamate. أما متطلبات الأطفال فهي 50 ميكروغراماً في اليوم حوالي 5 أضعاف زيادة على قاعدة الوزن. تدوم مخزونات الجسم حوالي 4 شهور.

دواعي الاستعمال

يستعمل حمض الفوليك للوقاية أو الشفاء من عوز الفولات الناجم عن نقص الإمداد أو زيادة المتطلبات. العوز الغذائي Dietary deficiency يشيع عوز الفولات كثيراً في حالات سوء التغذية العامة في الدول النامية، ويُعدّ مشكلة خصوصية عند الأطفال. أما في الدول الغربية فيحدث عوز الفولات عند الكحولين، وعند بعض متبعي نُظُم التغذية المُنَحِّفة slimming، وعند المسنين، والمرضى الواهنين infirm والنفسيين.

الحمل Pregnancy. يزداد متطلب حمض الفوليك إلى 300 - 400 ميكروغرام في اليوم. ولا يمكن تلبية ثلث هذا المتطلب من النظام الغذائي للنساء في المجتمعات الغربية، وتعدّ المشكلة أكبر في الدول الأقل تطوراً اقتصادياً، إذ يتفاقم العوز الغذائي بالتحول الكبير للكريات الحمر بسبب اعتلالات الهيموغلوبين والملاريا الوبائية. لذا يُضاف حمض الفوليك إلى

يتطلب طوال الحياة وتعثره مضاعفات عصبية خطيرة. وللخطر الأخير أهمية خاصة عندما يُشخص فقر الدم الضخم الأرومات بسبب فقر الدم الويل على نحو خاطئ بأنه ناجم عن عوز الفولات folate؛ هنا إذا استعمل حمض الفوليك منفرداً (انظر أدناه) قد يسرّع ترقّي التَنَكُّس degene-ration المشترك تحت الحاد للجهاز العصبي.

حمض الفوليك (حمض بتيرويل غلوتاميك)

Folic acid (pteroylglutamic acid)

سُمّي حمض الفوليك بهذا الاسم لأنه اكتُشف كعامل نمو للجراثيم الموجود في أوراق السبانخ spinach. وهو واحد من مجموعة الفيامين B، وتبين الآن بأنه المادة نفسها الموجودة في الخميرة yeast والكبد والتي شَفَتْ فقر الدم الكبير الكريات macrocytic anaemia عند النساء الهنديات.

الوظائف

لا يعدّ حمض الفوليك يحد ذاته فعالاً؛ إذ يتحوّل إلى تميم إنزيم coenzyme فعال بيولوجياً هو حمض رباعي هيدروفوليك tetrahydrofolic acid، الهام للتخليق البيولوجي للحموض الأمينية والدنا DNA ومن ثمّ في انقسام الخلية. حمض الفوليني folinic acid هو المشتق الفورميلي لحمض رباعي هيدروفوليك ويستعمل حمض الفوليني لتجاوز الإحصار عندما يفشل الجسم في التأثير على تحوّل حمض الفوليك (راجع مناهضات حمض الفوليك الفصل 30). إن حمض الأسكوربيك يحمي حمض رباعي هيدروفولات من الأكسدة؛ مع أن فقر الدم بعوز الفيامين C/البَثْع scurvy ذو أرومات حمراء سوّية، فقد يكون ضخّم الأرومات megaloblastic بسبب عوز حمض رباعي هيدروفوليك.

يؤدي عوز حمض الفوليك إلى فقر الدم الضخم الأرومات لأنه ضروري لإنتاج البورينات purines والبريميدينات pyrimidines، وهي الطلائع الضرورية للحمض النووي منزوع الأكسجين (الدنا DNA). ينجم النقي الضخم

³ لاتينية: الورق folium.

ولاسيما الفينيتوين، والبريميديون والفينوباربیتال، فقر دم كبير الكريات macrocytic يستجيب لحمض الفوليك. وقد يكون ذلك بسبب تحريض الإنزيم بمضادات الصرع، ممّا يزيد الحاجة لحمض الفوليك في إنحياز تفاعلات إضافة الهيدروكسيل hydroxylation (راجع الصرع) وقد تُكتشف عوامل أخرى كالامتصاص المنقوص. ويسبب إعطاء حمض الفوليك معاودة النوبات seizures لدى بعض المرضى. قد تتداخل بعض مضادات الملاريا، مثل البيريميثامين pyrimethamine، مع تحوّل الفولات إلى حمض رباعي هيدروفوليك الفعّال، مسبباً فقر دم كبير الكريات macrocytic anaemia. وقد يسبب الميثوتريكسات methotrexate، وهو مناهض آخر للفولات فقر دم ضخّم الأرومات ولاسيما عند استخدامه لمدة طويلة في ابيضاض الدم leukaemia، والتهاب المفاصل الروماتيزمي والصدفية.

الأسباب المتنوعة لزيادة استعمال حمض الفوليك أو نقصانه
Miscellaneous cause of excess utilization or loss. يزداد طلب الفولات في حالات انحلال الدم المزمنة، إذ يتسرع تكوين الحُمُر erythropoiesis، وينقص في تكّيف النقيّ myelofibrosis، تكوين الدم haemopoiesis، ويزداد طلب الفولات. وعلى نحو مشابه، فإن الانفصال المفرط لخلايا الجلد في التهاب الجلد التقشريّ exfoliative، والحالات الالتهابية، مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي، والمرض الخبيث (الورم اللمفي lymphoma)، يمكن أن تؤدي لَعَوَز الفولات. وقد يكون فقدان أثناء انحلال الدم المزمن كافياً لتطلبّ الأعضاء.

موانع الاستعمال CONTRAINDICATIONS

يعد فقر الدم ضخّم الأرومات المُشخّص على نحو غير دقيق مانع الاستعمال الرئيسي. فيمكن لتكاثر خلايا الورم في بعض السرطانات أن يعتمد على الفولات، وينبغي استعمال حمض الفوليك في المرض الخبيث فقط عندما يتمخّص عن فقر دم بعوز الفولات.

المستحضرات وتقدير الجرعة

PREPERATION AND DOSAGE

يؤخّذ حمض الفوليك التخليقي فمويّاً؛ غالباً ما يعطى 5

الحديد للوقاية من فقر الدم أثناء الحمل. وتبلغ الجرعة المحتاجة حوالي 300 ميكروغرام من حمض الفوليك في اليوم، وهي غير كافية لتبديل الصيغة الدموية لفقر الدم الويل، ولذا لا يوجد احتظار من تقنيع هذا المرض (يُعدّ فقر الدم الويل نادراً جداً أيضاً عند النساء في سنّ الإنجاب وربما يتناثر مع الحمل الناجح). ويتاح عدد ضخم من مستحضرات الحديد مع حمض الفوليك (راجع المعالجة بالحديد أعلاه). وهي ملائمة للوقاية فقط. ويمكن استعمال جرعات أضخّم في علاج فقر الدم أثناء الحمل (انظر أدناه)؛ سيهدأ المرض عفوياً بعد أسابيع من الولادة. وقد لا تُقنّع المعالجة الكثيفة بالحديد أثناء الحمل عَوَز الفولات. وتبقى المتطلبات زائدة أثناء الارضاع.

الوقاية من عيب القناة العصبية الجنينية (السنسنة المشقوقة) prevention of fetal neural tube defect (spina bifida). تبين في تجربة لمدة 8 سنوات أن إضافات حمض الفوليك قبل الحمل وأثناء الأسابيع الأولى منه تقي من الحالة في الحمول التالية لمولود مُنعدي⁴، لذا تُنصح النساء اللاتسي يأملن في الحمل واللاتسي ولَدَن من قبل أطفالاً مصابين، بتناول حمض الفوليك 5 ميلي غرام/يوم. وينبغي تناول 400 ميكروغرام/يوم قبل الحمل، أو بعد تشخيص الحمل فوراً للوقاية من الحدوث الأول⁵. وينبغي إضافة الفولات أثناء الأثلوث الأول من الحمل في كلا الحالتين.

الرضع الخدج Premature infants. يحتاجون إلى الإضافة لأن هؤلاء الرضع يفتقرون إلى بناء مخزونات الفولات التي تحدث في الأسابيع القليلة الأخيرة من الحمل.

متلازمات سوء الامتصاص Malabsorption synd-romes. غالباً ما يؤدي ضعف امتصاص حمض الفوليك من الأمعاء الدقيقة إلى فقر دم ضخّم الأرومات، ولاسيما في اعتلال الأمعاء التحسّسة للغلوتين gluten والذَرَب المداري tropical sprue.

الأدوية Drugs. كثيراً ما تُحدث الأدوية المضادة للصرع،

⁴ MRC Vitamin Study research group 1991 Lancet 338:131

⁵ اقترح إضافة 5 ميلي غرام/يوم من حمض الفوليك لإنقاذ كامل للاحتظار
Wald N J, Law M R, Morris JK et al 2001 Quantifying the effect of folic acid. Lancet 358:2069 – 2073

مبيض القنار hamster المزروعة.

الإبوتين Epoetin (إريثروبويتين بشري مشتق بالتأشيب) يجب أن يعطى تحت الجلد (قد يكون أكثر فعالية) أو في الوريد؛ يبلغ العمر النصفى 4 ساعات ولا يبدو فعالاً بالذئال dialysis. تحدث استجابة الخلايا الشبكية reticulocyte الأعظمية في 4 أيام. يُعَدّ الإعطاء الذاتى في المنزل ثلاث مرات أسبوعياً عملياً؛ تُضَبَط الجرعة بالاستجابة. ويجب أن تكون مدخرات الحديد كافية للتكوين الأمثل للحُمُر erythropoiesis، أي ينبغي أن يتعدى فريتئين المصل 100 مكروغرام/لتر. يتوافر الإبوتين كمستحضرين هما، *إبوتين ألفا epoetin alpha* و *بيتا beta*، وهما متبادلان داخلياً.

يُعدّ الإبوتين فعالاً في فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي المزمن إلى المدى الذي يحسّن جودة حياة المرضى على نحو هام. فلا يعتمد المرضى على نقل الدم، مع المنفعة العظيمة لخدمات نقل الدم والمرضى أنفسهم.

يستعمل الإريثروبويتين المأشوب أيضاً في فقر الدم في التهاب المفاصل الروماتيزمي، وعدم نضج الكريات pre-maturity بعد المعالجة الكيميائية للسرطان، وتخلّ تنسج النقي myelodysplasia، والإيدز المُعالَج بالزيدوفودين zidovudine، ولتحسين جودة جَمْع الدم الذاتى المنشأ قبل الجراحة. وقد أساء استخدامه الرياضيون في حلقات السباق بالدراجات وغيرها الساعين للكسب بزيادة تراكيز الهيموغلوبين.

الآثار الضائرة Adverse effects. قد تحدث زيادة معتمدة على الجرعة في ضغط الدم الشرياني عقب ارتفاع في كتلة الكريات الحمر واعتلال الدماغ عند بعض المرضى المفرطي الضغط سابقاً. وقد يُصاب مرضى تحولات الذئال dialysis الشريانية الوريدية، ولاسيما المعرضين للاختطار بالختار كنتيجة لزيادة لزوجة الدم.

قد يحدث عوز الحديد حيث يتقدّم تكوين الدم على توافر مخزونات الحديد، ويمكن أن يكون هذا سبباً للاستجابة المنقوصة للهرمون؛ وقد يُحتاج إلى المعالجة بالحديد حقناً. وقد تُرافق الأعراض المشابهة للنزلة influenza الحقنات الوريدية الأولى.

ميلي غرام يومياً لمدة 4 أشهر للمعالجة، أو لمدة غير محدودة طالما لا يمكن إزالة سبب العوز؛ قد يُحتاج إلى 15 ميلي غرام/يوم في حالات سوء الامتصاص ويعتقد بأن 5 ميلي غرام كافية عادةً. ولا يوجد ميزة في إعطاء حمض الفوليك عوضاً عن حمض الفوليك، باستثناء علاج التأثيرات السامة لمناهضات حمض الفوليك مثل الميثوتريكسات ("الإنقاذ rescue" بحمض الفوليك، راجع الفصل 30).

- راجع ما سبق للوقاية بالحديد أثناء الحمل.
- للوقاية من أمراض انحلال الدم والذئال الكلوي: 5 ميلي غرام في اليوم أو في الأسبوع بحسب الحاجة.

الآثار الضائرة Adverse reactions نادرة: إذ تحدث الأرجية، وقد تورث الحالة الصرعية status epilepticus.

عوامل النمو المكوّنة للدم

Haemopoietic growth factors

يسمح استنساخ cloning مورثات genes عوامل النمو وتكنولوجيا الدنا المأشوب recombinant DNA بإنتاج كمية كبيرة من السيتوكينات، من أجل الاستعمال السريري. ويجري توفير عوامل النمو الآن لتنبية الخطوط الخلوية لسلسلة الكريات الحمر وللنقي. كثيراً ما تكون هذه العوامل مفيدة بوجود قلة كريات cytopenia، سواء بسبب المرض أم بسبب المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic.

الإريثروبويتين (مكوّن الحُمُر) ERYTHROPOIETIN

الإريثروبويتين هو هرمون بروتيني سكري مُرمَز encoded بواسطة مورثة gene على الذراع الطويل للكروموزوم 7 (7q)، ويُنتج 90% في الكلية (والباقي في الكبد ومقرات أخرى) استجابةً لنقص التأكسج hypoxia. ويتعلّق فقر الدم في الفشل الكلوي المزمن إلى حد كبير بفشل الكليتين المريضتين في صنع كمية كافية من الإريثروبويتين. فالفعل الرئيسي لهذا الهرمون هو تنبيه التكاثر والنجاة والتمايز لطلائع الكريات الحمر. أصبحت صناعة الإريثروبويتين للاستعمال السريري ممكنة عندما نجح غرز المورثة البشرية له في خلايا

العوامل المنبهة للمستعمرات

COLONY-STIMULATING FACTORS

يُنَبِّه عدد من السيتوكينات (راجع الفصل 15) فعالية النمو والتمايز والوظيفة للخلايا سليفة النقيّة myeloid progenitor cells. ويدل اسم عديدات الببتيد هذه على وظيفتها فقد استعرفت بمقاييسات مستعمرات سليفات نقي العظم في المختبر. تؤثر على خلايا النقي التي تتضمن الخلايا الجذعية stem cells المتعددة الكرومات multipotential (ولكن قد لا تؤثر على الخلايا المتعددة الكرومات غير الناضجة البتة immature)، والسليفات prognitors المتوسطة والخلايا الدورانية الناضجة mature. سيوصف المستعمل منها سريرياً لاحقاً.

العوامل المنبهة لمستعمرات المحبّيات Granulocyte

colony-stimulating factors: GM-CSF هو بروتين 18 كيلو دالتون kDa مرمز بواسطة مورثة على الذراع الطويلة للكروموزوم 17 (17q)، يبه تكاثر سليفات المحبّيات ويُنشّط وظيفة العدلات neutrophils.

الفيلغراستين Filgrastin يُعد عاملاً مأشوباً recom-binant منبهاً لمستعمرات المحبّيات البشرية. ترفع الجرعة المفردة منه عدد العدلات إلى 4 - 5 مرات في خلال عدّة ساعات ويدوم العدد الزائد حتى 72 ساعة. يُصنّف الدواء سريعاً بعد حقنه وريدياً (العمر النصف 2 ساعة) ويعطى بالتسريب الوريدي أو حقناً تحت الجلد عند الضرورة لإطالة التركيز البلازمي. توجد التراكيز المرتفعة في البلازما، ونقي العظم والكليتين. يتدرّك إلى مكوناته من الحموض الأمينية.

كثيراً ما يستعمل GM-CSF لتحريك استعمال خلايا نقي العظم الجذعية إلى الدم المحيطي لدعم زرع سليفة الدم المحيطي الخيفية allogenic، والذاتية المنشأ autologous. يترابط استعمال سليفات الدم المحيطية كمقابل لسليفات نقي العظم مع شفاء أبكر للعدلات والصفيحات، ونقل كريات حمراء أقل، وتخرج أبكر من المستشفى.

إن الاستعمال الرئيسي الآخر لمركّب GM-CSF هو من أجل المصابين بندرة العدلات neutropenia كنتيجة للمعالجة الكيميائية السامة للخلية، ولتقصير أمد ندرة العدلات

ولإنقاص المُرَاضَة بسبب العدوى. يستعمل أيضاً للغاية نفسها بعد زرع نقي العظم الذاتى المنشأ أو الخيفي allogenic، وفي فقر الدم اللاتنسحي، والإيدز، وندرة العدلات الخلقية، الدورية والجهازية السبب idiopathic. ويُعدّ توليف G-CSF مع الإبوتين epoetin فعالاً في تدبير بعض المصابين بمتلازمات خلل التنسّج النخاعي myelodysplastic. ولا يُحسّن G-CSF تعداد العدلات فحسب، بل يحسّن بأسلوب مثير المصابين بارتفاع الهيموغلوبين إستجابةً للإبوتين epoetin وربما بإنقاص إستماتة سلسلة الكريات الحمر (سبب عدم فعالية تكون الكريات الحمر).

التأثير الضائر Adverse effect. يحدث الألم العظمي النخاعي بالجرعات الوريدية المرتفعة. ويحدث كذلك ألم العضلات الهيكلية، وعسر التبول dysuria، وتضخم الطحال splenomegaly، والتفاعلات الأرجية والشذوذ في إنزيمات الكبد.

اللينوغراستيم Lenograstim مشابه لما سبق.

العامل المنبه لمستعمرات الوحيدات والمحبّيات Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: GM-CSF، هو بروتين سكري ذو 14 - 35 كيلو دالتون kDa مرمز بواسطة مورثة على الذراع الطويل للكروموسوم 5 (5q)، وله طيف فعالية أوسع من GM-CSF، ينبّه إنتاج الوحيدة monocyte والمحبّية، مع تأثيرات وظيفية على نضج الخلايا لكل من الخطّين الخلويين cell lines.

المولغراموستيم Molgramostim (العامل المنبه لمستعمرات الوحيدات والمحبّيات المأشوب) يمتلك عمراً نصفياً قدره 3 ساعات ويحتاج للتسريب الوريدي أو تحت الجلد s.c. للمحافظة على التركيز البلازمي. يستعمل المولغراموستيم أيضاً لتحريك سليفات الدم المحيطية وإنقاص المُرَاضَة بالسمية الخلوية cytotoxic، وفي زرع نقي العظم وفقر الدم اللاتنسحي aplastic anaemia. هو أقل استعمالاً الآن من GM-CSF. يستعمل المولغراموستيم أيضاً لندرة العدلات الناجمة عن استعمال الغانسيكلوفير Ganciclovir وفي التهاب الشبكية retinitis بالفيروس المضخم للخلايا المتعلّق بالإيدز.

يبدو أنه يتأزر مع الأمفوتريسين amphotericin في معالجة داء
الشرشيات aspergillosis الرئوي الغزوي invasive ربما بتفعيل
البلاعم macrophages وتحسين قتل الفطريات المبلعمة.
الآثار الضائرة يسبب المولغراسيتم ألماً عظيماً نغاعياً،
وأطفاحاً جلدية، ونوماً lethargy وألماً عضلياً لدى حوالي
10 - 20% من المرضى. وقد يسبب أيضاً الحمى، ويُمتثل
تفسيرها مازقاً سريرياً عند المصابين بندرة العدلات والمصابين
بالإنتان sepsis في الوقت نفسه. تحدث انصبابات effusions
جَنِيَّة pleural وتأمورية عقب الجرعات المرتفعة.

الثرومبوبويتين Thrombopoietin، هو بروتين 36 كيلو
دالتون kDa مَرْمَزٌ بواسطة مورثة على الذراع الطويلة
للكروموسوم 3 (3q) يبنه النمو والتمايز في سلفات التَوَّة
megakaryocyte، ونضج النَوَّات ويشحذ الصفائح
لتستجيب للمنبهات. لقد جرى فحص الثرومبوبويتين TP0 في
عدد صغير من التجارب السريرية فوجد أنه يُنتج زيادة
معتمدة على الجرعة في نَوَّات megakaryocytes نقي العظم
وتعداد الصفائح الدموية المحيطية. فإذا أثبت عدم سميته
(التي تتضمن إمكانية تفعيل الصفائح إلى الخثار، واختطار
التليف النقوي) فقد يكون له دور في معالجة ندرة الصفائح
المُحَرَّضَة بالمعالجة الكيميائية.

الهيدروكسي يوريا (هيدروكسي كارباميد) في فقر الدم المنجلي

Hydroxyurea (hydroxycarbamide) in sickle cell anaemia

يُكوِّن الهيموغلوبين S (HbS) بَلَمَرَات polymers عندما
يُنزَع منه الأكسجين، في فقر الدم المنجلي، مما ينتج تبدل
شكل الكريات الحمر مع أقراص مرنة مُفَعَّرَة الوجهين إلى
أشكال منجلية sickle صلبة مما يعيق جريان الدم. وهذا يزيد
من الملامح السريرية لانحلال الدم بإنقاص بقيا الكرية الحمراء،
فيحدث فقر ونوبات ألم في العظام. يتداخل الهيموغلوبين F
(الهيموغلوبين الجنيني HbF) مع عملية البَلَمَرَة مِمَّا يحمي
ضد المرض.

الهيدروكسي يوريا hydroxyurea (هيدروكسي كارباميد
hydroxycarbamide) هو أول عامل متاح على نطاق واسع
وقابل للتحمل ويوفر منفعة حقيقية. يعمل بإحداث خلل في
نضج الكريات الحمر وتعزيز إنتاج الهيموغلوبين الجنيني
HbF. قد يكون طَرَز فعله أكثر تعقيداً؛ إن نقصان تعداد
الكريات البيضاء قد يخفف الأحداث الوعائية الانسدادية، أما
نقصان الكريات الحمر والالتصاقات البطانية فقد يكون لها
تأثير مباشر. لوحظت التأثيرات النافعة عند البالغين والأطفال
والرضع. إن إعطاء الهيدروكسي يوريا لمدة طويلة
(هيدروكسي كارباميد) (قريباً من الجرعات السامة للنقي)
يرفع الهيموغلوبين الجنيني HbF بحوالي 15 - 20% وينقص
تواتر الدخول للمستشفى وينقص الألم ومتلازمة الصدر الحاد
ونقل الدم. وقد لا تُنْقَص المضاعفات العصبية مثل، السكتة.
وقد يفشل حوالي 10 - 20% من المرضى في الاستجابة بسبب
حالة نقي العظم، أو تأثيرات وراثية.

الآثار الضائرة Adverse effects. لا يمكن حتى الآن
تقييم الاختطار على تكوين الكريات البيض لمدة طويلة. ولا
تبدو آثار ضائرة على النمو أو التطور.

كثرة الحُمُر الحقيقية

Polycythaemia rubra vera

يُوسَم المسار السريري لكثرة الحمر الحقيقية (PRV)
بالاختطار المرتفع والمضاعفات الخثارية وتباين وقوع التحول
إلى تليف النقي myelofibrosis أو ابيضاض الدم النقوي
التنسحي myeloblastic leukaemia. أما غرض المعالجة فهو
إنقاص اختطار الخثار إلى حده الأدنى والوقاية من
الاستحالة (التحول) transformation.

الفَصْد (بَضْع الوريد) Phlebotomy. الغرض هو إنقاص
الهيماتوكريت إلى أقل من 0.45 بالفَصْد (300 - 500 ميلي
لتر) كل يومين. ومن ثم يُحاوَل المحافظة على السوية بالفصد
الموسمي. قد يحدث عوز الحديد ويحتاج للمعالجة مع أن ذلك
قد يؤدي إلى فَصْد أكثر تواتراً.

يتطلَّب معظم المرضى معالجة إضافية مثبطة (كابتة) للنقي

myelosuppressive. يُستَظَب هذا عندما يُطلَب الفصد المتكرر للمحافظة على هيماتوكريت طبيعي أو عندما يستمر ارتفاع تعداد الصفيحات (اختطار مُضاف للخثار).

الفسفور المشع Radiophosphorus (P^{32}) فسفات الصوديوم المشعة (sodium radiophosphate) يُعطى وريدياً. يتركز الفسفور في العظم والخلايا السريعة الانقسام، بحيث تتلقى طلائع (سليقات) الكريات الحمر في نقي العظم معظم الإشعاع β . تشبه التأثيرات ما يحدث في تشعيع كامل الجسم، ويعد P^{32} الخيار العلاجي في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV من أجل المرضى الذين تجاوزوا 65 عاماً (يحول تراكمه في الغدد التناسلية دون استخدامه عند المرضى الشباب). يتأجل التأثير الأعظمي على تعداد الدم 1 - 2 شهر بعد الجرعة المفردة التي غالباً ما تتيح سيطرة لمدة 1 - 2 عام. إذ إنه يُنقص الأحداث الوعائية ويؤجل الترقى إلى تليف النقي. ويُعد الخمود الزائد لنقي العظم بما في ذلك الكريات البيض والصفيحات الأثر الضائر الرئيسي، ولكنه قلماً يكون خطيراً. يحدث ايضاض نقوي حاد أكثر تواتراً عند المرضى المعالجين بالفسفور P^{32} ولاسيماً عندما يستخدم بالتوليف مع الهيدروكسي يوريا.

العوامل المؤلفة Alkylating agents. يُعدّ بوسلفان busulfan عاملاً ساماً للخلية مُحاكياً للإشعاع وهو فعال في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV، ينقص الأحداث الوعائية، ويؤجل تلف النقي. وينبغي حصر استعماله للمرضى الأكبر سنّاً لتأثيره القوي كمُطَفّر mutagenic، ينبغي تجنب الكلورامبوسيل chlorambucil والمعالجة الكيميائية التوليفية بسبب اختطار التكوين الزائد للكريات البيض.

الهيدروكسي يوريا Hydroxyurea (هيدروكسي كارباميد). يعتقد أن هذا المضاد الاستقلابي يحمل اختطاراً أقل من حيث تكوين ايضاض الدم leukaemogenesis مقارنة مع العاملين السابقين، ولكن القلق ما يزال باقياً. يُنقص وقوع الخثار على نحو فعال ويعد أكثر قبولاً للمعالجة عند المرضى الأكثر شباباً.

الأنغلريد Anagrelide. يُعد عاملاً فمويّاً مثبطاً

لتكثُّس الصفيحات ولكنه بالجرعات الأقل يخفض تعداد الصفيحات عند الإنسان بسبب التأثير الواضح على نضج النواء megakaryocyte. وهو غير مُطَفّر ويضبط كثرة الصفيحات thrombocytosis في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV، وكثر صفيحات الدم thrombocythaemia (ET) الأساسية. أمّا الآثار الضائرة فهي قلبية وعائية ومنها: الصداع، والضرابات القلبية القوية، واحتباس السوائل واضطرابات النظم arrhythmias.

يُعدّ الانترفيرون ألفا interferon alfa بديلاً آخر عند المرضى الأكثر شباباً، وربما لا يسبب تكوين الإيضااض non leukaemogenic.

الملامح الأخرى Other features. تعد الحكة pruritus إزعاجاً صعب التفريح؛ قد تُخفّف بواسطة مُحصرات المستقبلات الهيستامينية H_1 و H_2 منفردة أو مجتمعة. يُوقى من فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia، بسبب تحطم الخلايا، باستعمال الألوبيورينول allopurinol، ويوقى من عوز الحديد والفولات بواسطة جرعات إستعاضة (بسبب الاستجابة السريعة للحُمُر erythron المتكاثر في النقي myeloproliferative). ويبقى الأسبرين مثاراً للحدل. ويمكن استعمال جرعة منخفضة من الأسبرين عندما يبقى تعداد الصفيحات مرتفعاً، أو يحدث الخثار على الرغم من المعالجة السابقة ولكن يفضل تجنبه عند أصحاب السوابق النزفية.

فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anaemia

قد يكون فشل النقي (فقر الدم اللاتنسجي) أولياً، يُعد 75% منه مكتسباً ومجهول السبب، يعد 25% منه ثانوياً لبعض من العوامل التي تتضمن المواد الكيميائية (مثل، البنزين benzene)، والأدوية والعداوى. تُختار المعالجة بحسب وخامة قلة الكريات cytopenia وعمر المريض، وإتاحة مترع ملائم لنقي العظم، أو لسبب آخر أقل شيوعاً (إن عُرف). تعد المعالجة الداعمة الجيدة هامة. يكون الاختيار العلاجي الرئيسي بين زرع نقي العظم الخيفي allogeneic والكبت المناعي، أي بالغلوبولين المضاد للمفاويات والسيكلوسبورين ciclosporin؛

GUIDE TO FUTURE READING

- Andrews N C 1999 Disorders of iron metabolism. *New England Journal of Medicine* 341: 1986-1995
- Botto L D, Moore C A, Khoury M J et al 1999 Neural tube defects. *New England Journal of Medicine* 341: 1509-1519
- Castle W B 1966 Treatment of pernicious anaemia: historical aspects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 7: 347
- Ferner R E et al 1989 Drugs in donated blood. *Lancet* 2: 93-94
- Oliveri N F 1999 The β -thalassemias. *New England Journal of Medicine* 341: 99-109
- Roy C N, Enns C A 2000 Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 96: 4020-4027
- Spivak J L 2000 The blood in systemic disorders. *Lancet* 355: 1707-1712
- Steinberg M H 1999 Management of sickle cell disease. *New England Journal of Medicine* 340: 1021-1030
- Stock W, Hoffman R 2000 White blood cells: non-malignant disorders. *Lancet* 355: 1351-1357
- Tefferi A 2000 Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New England Journal of Medicine* 342: 1255-1265
- Toh B-H, van Driel I R, Gleeson P A 1997 Pernicious anaemia. *New England Journal of Medicine* 337: 1441-1448
- Weatherall D J, Provan A B 2000 Red cells I: inherited anaemias. *Lancet* 355: 1169-1175
- Weatherall D J, Provan A B 2000 Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet* 355: 1260-1268
- Young N S, Maciejewski J 1997 The pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *New England Journal of Medicine* 336: 1365-1372

ربما بعوامل النمو المكوّنة للدم haemopoietic (راجع ما سبق). تُعدّ معدلات البقيا بعد الزرع الخيفي ضمن المجال 70 - 80% بحسب المعطيات المجموعة من مراكز الزرع بواسطة سجلات زرع نقي العظم الدولية، ويعتقد أن مَرَض الثوي (المضيف) مقابل الطُعْم (الزرع) المزمّن سبب لاستمرار المَرَضَة.

كبت المناعة immunosuppression يُعتمد إليها عند المرضى غير المرشّحين لزرع نقي العظم بسبب العمر أو لافتقار المتبرّع (حوالي 70%). إن غلوبولين الحصان المضاد للخلايا التوتية Horse antithymocyte globulin (ATG) أو غلوبولين الأرنب المضاد للمفاويات rabbit antithymocyte globulin (ATG)، يُحرّضان الاستجابات الدموية (عدم الاعتماد على نقل الدم والخلو من العدوى) عند 40 - 50%. تُحسّن إضافة السيكلوسبورين إلى ATG أو ALG معدلات الاستجابة إلى حوالي 70 - 80% ومعدلات البقيا عند المستجيبين إلى 90%. تتضمن الآثار الضائرة لكل من ATG وALG التأق، واستثارة حالات قلة الخلايا cytopenias، وداء المصل serum sickness. يُعدّ السيكلوسبورين ساماً للكلية. ويمكن لكل من CSF - G والإريثروبويتين أن يُحسّنا تعداد الدم عند المرضى المُعتدين وكذلك يمكن للأندروجينات أن تفيد بعض المرضى على نحو مشابه.

المرض الورمي وكبت المناعة

Neoplastic disease and immunosuppression

المرض الورمي Neoplastic disease

معالجات السرطان والنتائج

Cancer treatments and outcomes

يشترك السرطان ببعض المُميّزات الشائعة وهي:

- النمو غير الخاضع للقيود الطبيعية في نسيج الورم بحيث يفشل في الاستجابة للإشارات المستميتة apoptotic (انظر لاحقاً) أو تعثره نسبة عالية من الخلايا المنقسمة، أي توجد "نسبة نمو مرتفعة".

- الغزو الموضعي Local invasiveness.
- الميل إلى الانتشار للأقسام الأخرى من الجسم (النقائل metastasis).
- شكل الخلية الأقل تمايزاً.
- الميل إلى استبقاء بعض مُميّزات النسيج الأصلي.

تستعمل معالجة السرطان ست وسائل علاجية رئيسية

راسخة وهي:

1. الجراحة.
2. المعالجة الإشعاعية.
3. المعالجة الكيميائية.
4. المعالجة الصمّاوية.
5. المعالجة المناعية.
6. المعالجة البيولوجية.

المُلخَص

المرض الورمي

إنّ ما يسبب حدوث السرطان cancer عوامل متعددة في معظم الحالات. إذ تنجم قُرابة 75% من السرطانات عن عوامل بيئية، بعضها ضمن السيطرة الفردية، مثلاً تدخين التبغ، والتعرض لضوء الشمس. وإن تزايد فهم مورثات genetics السرطان والمرض الموروث توحي بأن أقل من 10% من السرطانات يُعدّ عائلياً. تتأقش في هذا الفصل الوسائل العلاجية المنهجية المختلفة المستخدمة في معالجة المصابين بالسرطان. توصف هنا الأدوية الكابتة للمناعة حيث تُشاطر العديد من المُميّزات مع الأدوية السامة للخلية cytotoxics.

- معالجات السرطان والنتائج.
- الأساس المنطقي للمعالجة الكيميائية السامة للخلايا¹.
- أصناف أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلية.
- المعالجة الكيميائية في الممارسة السريرية.
- المعالجة الصمّاوية Endocrine therapy.
- المعالجة الكيميائية والمعالجات البيولوجية.
- المعالجات الضادة للسرطان المستجدة emerging.
- كبت المناعة والأدوية الكابتة للمناعة.

¹ على الرغم من عدم الانسجام الدقيق في الفصل 11، فإن كلمة "معالجة كيميائية" ذات استعمال عام في هذا السياق، ومن الحساسة تجنب هذا تعليماً. وقد برزت هذه الكلمة لأنه لا يمكن زرع بعض الخلايا الخبيثة malignant ونقل المرض بواسطة التلقيح inoculation، كما هو الحال مع الجراثيم. ويُعدّ مصطلح "المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic chemotherapy" المصطلح الأدق والمعتمد هنا.

إن تفاصيل استغلال جميع هذه التقنيات، سواء أكانت منفردة، أم متتابعة أم بالمشاركة يُعَدّ خارج نطاق كتاب علم الأدوية السريري. وسوف يتمخض ذلك عن استخدام الأدوية على نحو أساسي (أنظر الجدول 1.30). ولا بد في جميع الحالات من فهم سياق تقديم المعالجة المجموعية إلى المرضى.

المعالجة الكيميائية المجموعية للسرطان

SYSTEMIC CANCER CHEMOTHERARY

تختلف السرطانات الناشئة من أعضاء متباينة في الجسم في سلوكها واستجاباتها للمعالجات. تُقدّم الجراحة الأولية و/أو المعالجة الإشعاعية للسرطان المتوضع الفرصة الأفضل لشفاء المرضى. وقد انحصرت المعالجة الدوائية في الماضي أساساً للمصابين بالداء النقلي metastatic ("المترقى")، المُنتشر، حيث يُعدّ التأثير المجموعي مطلوباً. وتُقدّم المعالجة الكيميائية السامة للخلية شفاءً لأنماط معينة من السرطان فقط، ومثال ذلك، السرطانات الخصوية testicular، وورم ويلمز Wilms tumour. وغالباً جداً ما تطيل المعالجة الكيميائية الحياة، على

الرغم من موت المصابين في النهاية بسبب مرضهم. ويمكن إنجاز التلطيف palliation بوساطة المعالجة. بمعنى زيادة البقاء وتحسين جودة الحياة كنتيجة للسيطرة على الأعراض لأمد قصير على الأقل. ثمة عدد من أنماط السرطان لا تستجيب للأدوية المتاحة حالياً. قد يُقدّم المرضى الملائمون والواعون بالسرطانات المقاومة للأدوية معالجات تجريبية ضمن التجربة السريرية.

لا يشفى كثير من المصابين بالسرطان من معالجتهم الأولية، فغالباً ما يُعاودهم المرض بعد شهور أو سنوات تالية على الرغم من عدم وجود بَيِّنة مرئية عن السرطان (هدأة كاملة) في زمن إتمام معالجتهم البديئة.

تحاول المعالجة المساندة *adjuvant* استئصال السرطان مجهرياً microscopic بمعالجة المرضى عادةً بعد الجراحة الأولية. وقد حَسَّنت هذه الاستراتيجية البقاء الإجمالية للمصابين بسرطان الثدي والسرطان القولوني المستقيمي colorectal مثلاً.

الجدول 1.30: المنافع المنحزة بالمعالجة الكيميائية السامة للخلايا من أجل السرطانات الشائعة.

القابلة للشفاء Curable: السرطانات الحساسة للمعالجة الكيميائية	تحسين البقاء: بعض الدرجات من الحساسية للمعالجة الكيميائية	منافع البقاء المُتنبّسة: السرطانات المقاومة للمعالجة الكيميائية
الورم المسخي Teratoma	السرطان القولوني المستقيمي Colorectal cancer	سرطان البنكرياس Pancreatic cancer
الورم المنوي Seminoma	سرطان الرئة الصغير الخلايا Small cell lung cancer	سرطان المعدة Gastric cancer
لمفوما لا هودجكين المرتفعة الدرجة Hodgkin	سرطان الثدي Ovarian cancer	السرطان المريئي Oesophageal cancer
لمفوما هودجكين Hodgkin's lymphoma	سرطان الثدي Breast cancer	سرطان الرئة اللاصغير الخلايا الساركوما Sarcoma
ورم ويلمز Wilm's tumour	سرطان عنق الرحم Cervical cancer	سرطان المثانة Bladder cancer
	البطانسي الرحمي Endometrial cancer	الميلانوما (الورم الميلانيني) Melanoma
	اللمفوما المنخفضة الدرجة Low-grade lymphoma	سرطان الكلية Renal cancer
	الورم النقي Myeloma	سرطانات الدماغ الأولية Primary brain cancers
		السرطانة الأنفية البلعومية Nasopharyngeal carcinoma
		الورم الكبدي Hepatoma
		الورم النجمي Astrocytoma

تتصاحب معظم المعالجات المتاحة حالياً مع التأثيرات غير المرغوبة من درجات متباينة من الوخامة. فيجب موازنة اختطار تسبب الضرر مقابل فرصة العمل على نحو جيد في كل حالة إفرادية. تعتمد المعالجة الكيميائية على تطوير الأدوية التي تقتل الخلايا الحبيثة أو تبدّل نموها وتترك خلايا المضيف (النوي) host غير المتضررة أو التي عادة ما تضرّها كثيراً ولكنها قادرة على الشفاء recovery. وعندما يوجد توقُّع حقيقي للشفاء أو إطالة كبيرة للحياة مع جودتها، فمن الملائم المخاطرة بسمية الدواء الوخيمة، إذ إنّ معالجة المصابين بالسرطان الخصوي مثلاً بتدابير المعالجة الكيميائية التوليفية المستندة إلى البلاتين ذات التهديد المحتمل للحياة، قد تُقدِّم فرصة شفاء تفوق 85%، حتى للمصابين بالمرض النقيلي metastatic الشديد.

ويجب مراعاة الجدوى الاقتصادية بحرص حين يتمخض التوقُّع عن التلطيف palliation بدلالة إطالة متواضعة لحياة ذات جودة أقل تأكيداً. ويفضَّل أن تُكتشف المعالجات المُلطِّفة اختطاراً أقل للتأثيرات الجانبية، مثلاً، تُعدّ المعالجة الكيميائية المستندة إلى 5 فلورو يوراسيل من أجل السرطان القولوني المستقيمي المتروقي جيدة التحمُّل لمعظم المرضى ومُحسَّنة للبقاء لحوالي 6-9 شهور.

يتضح أنه يتوجب على السريريين الحاذقين والمرضات أن يقوموا بالتوضيح الحريص للمرضى حول احتمال المنافع والضرر للمعالجة. فقد يكون لديهم هم أنفسهم رؤى قوية عن جودة الحياة ومدى الحياة التي ينبغي مراعاتها.

الأساس المنطقي للمعالجة الكيميائية السامة

للخلايا

Rationale for cytotoxic chemotherapy

بدأت المعالجة الكيميائية السامة للخلايا مع خردال الكيريت sulphur mustards (سوائل زيتية مُنْقَطَة vesicant) التي طُوِّرت واستخدمت كأسلحة كيميائية في الحرب العالمية الأولى (1914 - 1918). ومن بين تأثيراتها المشاهدة تثبط تكوين الدم والنسج اللمفية. وقد تضمَّن التحضيرات

للحرب العالمية الثانية (1939 - 1945) البحث عن زيادة الفاعلية والسمية ("نجاعة") لهذه المواد الكريهة. فكان لاستبدال ذرة النيتروجين بذرة الكيريت، أي لصنع الخردال الآزوتية nitrogen mustards، النتيجة المطلوبة. وكان اختفاء اللمفاويات والمحَبَّبات من دم الأرناب مؤشراً مفيداً عن السمية وأدى إلى بروز فكرة نجاعتها الممكنة في السرطانات اللمفية Lymphoid cancers.

كانت المشكلة أساسية وبسيطة: أَيْمَكِن لأحد أن يُحطِّم الورم بهذه المجموعة من العوامل السامة للخلايا قبل تحطيم المضيف (النوي) host؟

اختبرت الخردال الآزوتية أولاً مثل العوامل المؤكدة المضادة للسرطان على اللففوما التحريمية في الفأر وكانت النتائج مشجَّعة بما يكفي لتبرير التجربة العلاجية عند الإنسان "وكانت استجابة أول مريض دراماتيكية مثل أول فأر"، بعد 10 أيام من المعالجة. ولكن، حدث الضرر الوخيم لنقي العظم، والمخيب للرجاء إذ أنه مع شفاء نقي العظم عاوَدَ الورم؛ إضافةً لحدوث مقاومة الورم السريعة مع المسافات العلاجية الإضافية.

يمكننا بعد عشرين عاماً (1963) أن نُقدِّر كيف عَكَسَ المريض الأول هذا وعلى نحو دقيق تجارب المستقبل ومِحَنُ المعالجة بالعوامل المؤكدة².

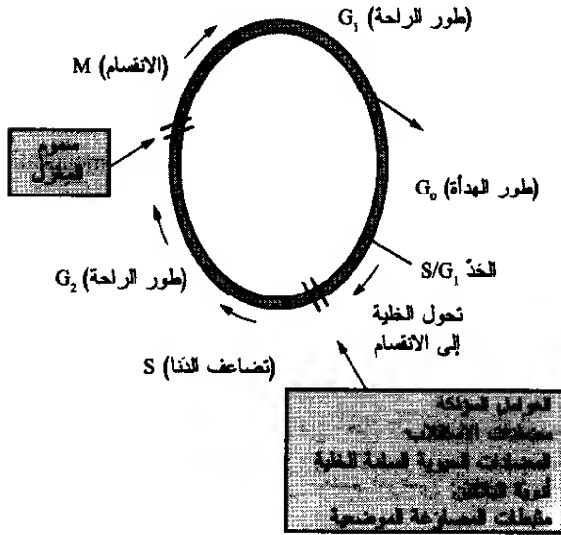
استعرِفت واستخدمت أصناف أخرى من العوامل السامة للخلية على نحو متتالٍ لمعالجة مرضى السرطان، مثل مضادات الاستقلاب antimetabolites. وقد حدَّ من نجاعتها وعلى نحو بَيِّن عَدَم انتقائيتها النسبية للخلايا المتكاثرة؛ ويعنى المنسب العلاجي الضيق للعوامل السامة للخلية تقييد تصعيد جرعات الدواء بالإضرار بالخلايا الطبيعية وغالباً ما تكون الجرعات التي يمكن إعطاؤها على نحو مأمون للمرضى دون الأمل من حيث إنجاز القتل الإجمالي لخلايا السرطان. ومع ذلك تبقى المعالجة الكيميائية السامة للخلية عماد المعالجة المجموعية المضادة للسرطان، إذ إن فهم فارماكولوجيتها مَكَّنَ السريريين

² Gilman Anaesthetics 1963 American Journal of Surgery 105: 574.

الكيميائية، وغالباً ما تؤدي إلى معاودة نمو سريعة للسرطان في تاريخ لاحق.

ويمكن تصنيف الأدوية السامة للخلايا في صنفين:

- غير نوعية على دورة الخلية *Cell cycle nonspecific*: وتقتل الخلايا سواءً المُرْتاحة *resting* أم في أثناء دورتها الفعالة [كما في السرطان ذي الجزء (الكَسْر) النامي الصغير]، مثل الأورام الصلبة، ومثال ذلك، العوامل المؤلفة الدوكسوروبيسين *doxorubicin* والأنترايسيكليينات المساعدة (allied anthracyclines).



الشكل 1.30: دورة الخلية.

- نوعية على (طور) دورة الخلية *Cell cycle (phase) specific*: تقتل هذه الأدوية الخلايا في أثناء دورتها الفعالة فقط (غالباً لأن مقرر عملها يتمخض عن أحد أطوار دورة الخلية، مثل الأدوية المضادة للاستقلاب).

تبدو قائمة الأدوية الحالية في الاستعمال السريري في (الجدول 2.30).

ويوفر (الجدول 3.30) تفاصيل عن سمية العوامل إفرادياً. يُعدّ ما يلي وصفاً عاماً لطَرَز العمل والسمية والاستعمال للمجموعات الرئيسية من الأدوية السامة للخلايا.

العوامل المؤلفة ALKYLATING AGENTS

تعمل العوامل المؤلفة (الخرادل الآزوتية والإيثينييمينات

من استغلال منافع هذه الأدوية بوسائل متنوعة (انظر أدناه).

تصنيف أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلايا

Classes of cytotoxic chemotherapy drugs

تُبدى أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلايا تأثيرها بتثبيطها لتكاثر الخلية. تدور جميع الخلايا المتكاثرة، سواءً الطبيعية أم الخبيثة، في سلسلة أطوار من: تخليق الدنا (الطور S) والانقسام الفتيلي mitosis (الطور M) والراحة (الطور G₁). تكون الخلايا غير الدائرة هادئة في الطور G₀ (الشكل 1.30). تتداخل الأدوية السامة للخلية مع انقسام الخلية في نقاط متباعدة من دورة الخلية، مثل تخليق النوكليوتيدات من البورينات والبيريميدينات، على الدنا DNA والرنا RNA، والتداخل مع الانقسام الفتيلي mitosis. وهي مُطَفِّرة mutagenic بقوة. وتُحَرِّض مثل هذه الأدوية على موت الخلية في النهاية بعملية الإستماتة^{4,3} apoptosis. وهي عملية تُزال بها خلايا منفردة من النسيج الضعيف الحياة بالتشُدُّف fragmentation إلى جسيمات مرتبطة بالغشاء وبلعمتها phagocytosed بواسطة الخلايا الأخرى بدون تخريب بنائها أو وظيفتها، أو حتّى الاستجابة الانتهازية. وتُبنى تعليمات الاستجابة في المادة الوراثية للخلية، أي، "موت الخلية المُبرَمَج"⁵. عموماً، تُعدّ الأدوية السامة للخلايا cytotoxics فعالة أكثر ضد الخلايا الدائرة في حلقة النمو والانقسام على نحو فعّال *actively cycling cells* وأقل فعاليةً ضد الخلايا الهادئة أو المُرْتاحة. وتعدّ الأخيرة ذات إشكالية خاصة من حيث احتفاظها بالقدرة على التكاثر على الرغم من عدم فعاليتها وقد تبدأ الدورة cycling مرةً أخرى بعد مسار كامل من المعالجة

³ كلمة اغريقية: انقطاع (توقف) apo؛ تلاشي (خمود) ptosis.

⁴ Bellamy CO et al 1995 Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. Seminars in Cancer Biology 6(1): 3-16.

⁵ تُكْتَفَت استماتة خلل التنظيم أيضاً في إمرضية أشكال كثيرة من المرض الورسي، وبرسوخ في حالات اللفرس، ويُقَدَّم فهم آلياتها وعلاجاتها المعيبة نطاقاً من الأساليب الجديدة في معالجة السرطان.

ethylenimine) على نقل مجموعات الألكيل إلى الدنا DNA في الموضع ن-7 (N-7) من الغوانين guanine أثناء انقسام الخلية. فيعقبه تكسر breakage طاق الدنا DNA strand أو اتصال متقاطع crosslinking للطاقيين بحيث يُمنع التخليق الطبيعي.

تتضمن الأمثلة ما يلي: البوسلفان busulfan، والكارموستين carmustine، والكلورامبوسيل chlorambucil، والسيكلوفسفاميد cyclophosphamide، والإفوسفاميد ifosfamide، واللوموستين، والميلفالفان melphalan، والموستين mustine (ميكلوريثامين mechlorethamine)، ثيوبيا thiotepa، والتريوسولفان treosulfan.

تتضمن الآثار الجانبية المجموعية للعوامل المؤلفة الغثيان والقيء وتثبيط نقي العظم (المؤجل مع الكارموستين ولوموستين) والتهاب المثانة⁶ cystitis (السيكلوفسفاميد، فوسفاميد) والتليف الرئوي (البوسلفان على نحو خاص). وقد يحدث عقم الذكور والإياس مبكر تصاحب خلل تنسج النقي myelodysplasia والورم الثانوي على نحو خاص مع المعالجة المؤلفة (بسبب الضرر قري الميت للخلايا الطبيعية) ولاسيما عندما ترافقت مع المعالجة المشعة. وتستخدم هذه العوامل على نطاق واسع في معالجة كل من السرطانات الدموية وغير الدموية، بدرجات متفاوتة من النجاح.

الأدوية البلاتينية PLATINUM DRUGS

إن هذه العائلة من الأدوية (التي تتضمن السيسبلاتين ciplatin، والكربوبلاتين carboplatin، والأكسالي بلاتين oxaliplatin) تتصل تصالياً مع الدنا DNA crosslink على نحو مشابه للعوامل المؤلفة. ويتصاحب الدواء الأصلي، أي السيسبلاتين cisplatin مع تنويع من الآثار الضائرة، التي تتضمن إحداث القيء والسمية الكلوية والسمية ototoxicity.

⁶ يسبب الأكرولين acrolein، وهو مُستقلب للسيكلوفسفاميد والإفوسفاميد ifosfamide، التهاب المثانة النزفي. إن زيادة حجم البول إضافة لاستعمال مركب mesna (2-مركبتو إيثان سلفونات الصوديوم) الذي يفرر مجموعات البول الحرة التي تربط الأكرولين، تقي من هذه المضاعفة الخطيرة.

يمكن تحسين الضرر الكلوي بالإمهاء الحريضة للمرضى ويُستطَر على إحداث القيء على نحو فعال الآن. بمناهضات مستقبلية 5-HT (السيروتين). وعلى الرغم من إتاحة الجيل الثاني (كربوبلاتين) والثالث (أكسالي بلاتين oxaliplatin) الآن مع تحسين شاكلات السمية، يبقى السيسبلاتين معالجة مرتفعة الفعالية لأورام الخلايا الجنسية germ cell على نحو خاص، عندما يمكن شفاء العديد من المرضى.

مضادات المُستقلبات ANTIMETABOLITES

تعد مضادات المستقلبات مضاهات تخليقية للمستقلبات الطبيعية، وتعمل بالتنافس، أي، "تخدع" أو "تسلب" التفاعلات الجسدية المتعاقبة.

فعلى سبيل المثال، يُعد الميثوتريكسات methotrexate مناهضاً لحمض الفوليك folic acid antagonist، فيثبط تنافسياً مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase، مما يمنع تخليق حمض رباعي هيدروفوليك tetrahydro-folic acid (مهم الإنزيم الهام في تخليق الحموض الأمينية والنوية). يوفر هذا الدواء أيضاً شرحاً مُقنعاً للحاجة إلى استغلال كل الوسائل الممكنة لتحسين الانتقائية. فحين يُرغَب بتعظيم تأثير الميثوتريكسات تُعطى جرعة قوية قاتلة وتُتبع بعد 24 ساعة بجرعة من حمض رباعي هيدروفوليك (فولينيك folinic) على شكل فولينات الكالسيوم (Ca calcium folinate) (Leucovorin)، لتجنب فعله وإثامته. وهذا ما يدعى "بجدة rescue" حمض الفولينيك، لأنه إذا لم يُعط، فقد يموت المريض. يتجلى التبرير العلاجي لهذه المناورة في الحصول على التراكيز العالية من الميثوتريكسات مع شفاء خلايا نقي العظم على نحو أفضل من خلايا الورم وإنجاز بعض الدرجات من الانتقائية المفيدة.

وإن مناهضات البورين (الآزاثيوبرين azathioprine، المَرَكَبُوتبورين mercaptopurine، التيوغوانين tiguaine) ومناهضات البيريميدين (السيترابين، الفلودارابين fludarabine، 5-فلورويوراسيل) تحرم الخلايا من المستقلبات الأساسية على نحو مشابه.

الجدول 2.30: الأدوية الشائعة المستعملة كمعالجات معيارية لأنماط السرطان المختلفة.

نمط السرطان	أدوية الاختيار
المثانة (البولي) Bladder	موضعيًا: تستيل الدوكسوروبيسين doxorubicin أو BCG (عصيات كالميت - غيران Bacill Calmette-Guérin) بمجموعياً: methotrexate doxorubicin + vinblastine + cisplatin MVAC
الدماغ Brain	بروكاربازين procarbazine + لوموستين lomustine + فينكريستين vincristine كارموستين carmustine أولوموستين CMF + cyclophosphamide 5-fluorouracil + methotrexate doxorubicin (Adriamycin) + cyclophosphamide + AC دوسيتاكسيل Docetaxel؛ باكليتاكسيل Paclitaxel + تراستوزوماب (Herceptin) trastuzumab تاموكسيفين Tamoxifen
الورم النجمي الكَشَمِيّ anaplastic astrocytoma الورم الأرومي الدبقي glioblastoma	سيسبلاطين + سيكلوفسفاميد؛ بليوميسين bleomycin + إفوسفاميد ifosfamide + سيسبلاطين ميثوتريكسات + حمض الفوليك. داكينومايسين dactinomycin 5-فلورويوراسيل + حمض الفوليني. إرينوتيكان irinotecan + 5-فلورويوراسيل/حمض الفوليني. أكساليبلاتين oxaliplatin + 5-فلورويوراسيل + حمض الفوليني. دوكسوروبيسين + سيسبلاطين + سيكلوفسفاميد
الثدي Breast	doxorubicin + (Adriamycin) vincristine (أو ifosfamide) CAV 5-fluorouracil + cisplatin + epirubicin ECF سيسبلاطين + 5-فلورويوراسيل؛ ميثوتريكسات. ستربتوزوتوسين streptozotocin + 5-فلورويوراسيل. إتوبوزيد etoposide أو إنتروفرون ألفا أو فينلاستين. vinblastine + doxorubicin (Adriamycin) + bleomycin :ABV vincristine
العُنُق "عنق الرحم" Cervical السرطانة المشيمائية Choriocarcinoma القولوني المستقيمي Colorectal	doxorubicin + (Adriamycin) vincristine (أو ifosfamide) CAV 5-fluorouracil + cisplatin + epirubicin ECF سيسبلاطين + 5-فلورويوراسيل؛ ميثوتريكسات. ستربتوزوتوسين streptozotocin + 5-فلورويوراسيل. إتوبوزيد etoposide أو إنتروفرون ألفا أو فينلاستين. vinblastine + doxorubicin (Adriamycin) + bleomycin :ABV vincristine
البطناني الرحمي Endometrial ساركوما يوتغ Ewing's sarcoma المعدة Gastric	doxorubicin + (Adriamycin) vincristine (أو ifosfamide) CAV 5-fluorouracil + cisplatin + epirubicin ECF سيسبلاطين + 5-فلورويوراسيل؛ ميثوتريكسات. ستربتوزوتوسين streptozotocin + 5-فلورويوراسيل. إتوبوزيد etoposide أو إنتروفرون ألفا أو فينلاستين. vinblastine + doxorubicin (Adriamycin) + bleomycin :ABV vincristine
الرأس والرقبة، والحللية الوسفية squamous cell خلايا الجزر (البنكرياس) Islet cell (pancreas) ساركومة كابوزي Kaposi's sarcoma	doxorubicin + (Adriamycin) vincristine (أو ifosfamide) CAV 5-fluorouracil + cisplatin + epirubicin ECF سيسبلاطين + 5-فلورويوراسيل؛ ميثوتريكسات. ستربتوزوتوسين streptozotocin + 5-فلورويوراسيل. إتوبوزيد etoposide أو إنتروفرون ألفا أو فينلاستين. vinblastine + doxorubicin (Adriamycin) + bleomycin :ABV vincristine
أبيضاضات الدم Leukaemias	doxorubicin + (Adriamycin) vincristine (أو ifosfamide) CAV 5-fluorouracil + cisplatin + epirubicin ECF سيسبلاطين + 5-فلورويوراسيل؛ ميثوتريكسات. ستربتوزوتوسين streptozotocin + 5-فلورويوراسيل. إتوبوزيد etoposide أو إنتروفرون ألفا أو فينلاستين. vinblastine + doxorubicin (Adriamycin) + bleomycin :ABV vincristine
الإبيضاض اللمفاوي الحاد Acute lymphocyte leukaemia (ALL)	doxorubicin + (Adriamycin) vincristine (أو ifosfamide) CAV 5-fluorouracil + cisplatin + epirubicin ECF سيسبلاطين + 5-فلورويوراسيل؛ ميثوتريكسات. ستربتوزوتوسين streptozotocin + 5-فلورويوراسيل. إتوبوزيد etoposide أو إنتروفرون ألفا أو فينلاستين. vinblastine + doxorubicin (Adriamycin) + bleomycin :ABV vincristine
الإبيضاض اللمفاوي المزمن Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) الإبيضاض المزمن النقوي المنشأ Chronic myelogenous leukaemia (CML)	doxorubicin + (Adriamycin) vincristine (أو ifosfamide) CAV 5-fluorouracil + cisplatin + epirubicin ECF سيسبلاطين + 5-فلورويوراسيل؛ ميثوتريكسات. ستربتوزوتوسين streptozotocin + 5-فلورويوراسيل. إتوبوزيد etoposide أو إنتروفرون ألفا أو فينلاستين. vinblastine + doxorubicin (Adriamycin) + bleomycin :ABV vincristine
الطور المزمن المُسَرَّع Accelerated	doxorubicin + (Adriamycin) vincristine (أو ifosfamide) CAV 5-fluorouracil + cisplatin + epirubicin ECF سيسبلاطين + 5-فلورويوراسيل؛ ميثوتريكسات. ستربتوزوتوسين streptozotocin + 5-فلورويوراسيل. إتوبوزيد etoposide أو إنتروفرون ألفا أو فينلاستين. vinblastine + doxorubicin (Adriamycin) + bleomycin :ABV vincristine

<p>بتوسالين pentostatin أو كلادريبين cladribine أو الانترفيرون ألفا doxorubicin + cyclophosphamide vincristine + (Adriamycin) :CAV cipslatin + etoposide :EP cisplatin + ifosfamide + mitomycin + :MIC cisplatin + vinblastine + mitomycin :MVP Vinorelbine, gemcitabine + Cisplatin</p>	<p>Hairy cell leukaemia ابيضاض الخلايا الشعرية الرئة، الخلية الصغيرة (الخلية الشوفانية oat cell) الرئة (الخلية اللاصغيرة) الأورام اللمفاوية Lymphomas داء هودجكين Hodgkin's disease</p>
<p>MOPP: موستين mustine (كلورميثين chlormethine) + فينكريستين + بروكاربازين procarbazine + بريدينزولون؛ dacarbazine + vinblastine + bleomycin + doxorubicin (Adriamycin) :ABVD</p>	<p>لمفوما لاهودجكينية لمفومه الخلايا الضخمة المنتشرة Diffuse Large-cell lymphoma اللمفوما الجريبية Follicular lymphoma الميلانوم (ورم ميلانيني) النقيلي Metastatic melanoma الفطار الفطرائي Mycosis fungoides</p>
<p>+ (oncovin) vincristine+ cyclophosphamide + *doxorubicin :CHOP بريدنيزولون. سيكلوفسفاميد أو كلورامبوسول + بريدينزولون؛ ريتوكسيماب Rituximab داكاربازين Dacarbazine</p>	<p>PUVA (بسورالين psoralin + الأشعة فوق البنفسجية ultraviolet Anaethetics موستين Mustine (موضعيًا)؛ الانترفيرون ألفا، معالجة التشميع بالحرمة الالكترونية electrom beam radiotherapy ميثوتريكسات. ملفانان melphalan (أو سيكلوفسفاميد) + بريدينزولون؛ فينكريستين + أدرياميسين adriamycin + ديكساميثازون؛ جرعة كبيرة من الملفانان + طعم ذاتي autograft. سيسيلاتين + 5-فلورويوراسيل دوكسوروبيسين + سيسيلاتين + إتبوزيد etoposide + غفوسفاميد ifosfamide. كربوبلاتين carboplatin ± باكليتاكسيل paclitaxel. توبوتيكان topotecan؛ دوكسوروبيسين ليبوزومي (caelyx) liposomal doxorubicin جيمسيتابين gemcitabine ليوبروريلين leuprorelin (أو غوزيريلين goserelin) + فلوتاميد flutamide. الانترفيرون ألفا إنترلوكين-2 interleukin-2 دوكسوروبيسين + داكاربازين ± سيكلوفسفاميد ± إفوسفاميد cisplatin + etoposide + bleomycin :BEP داكتينومييسين + فينكريستين + دوكسوروبيسين + سيكلوفسفاميد</p>
<p>البنكرياس البروستاتة الكلوي الساركومات Sarcomas، النسيج الرخو عند البالغين الخصوي Testicular ورم ويلمز Wilms' tumour</p>	<p>المريئي Oesophageal الساركوما العظمية المنشأ Osteogenic sarcoma^{٥٥} المبيض Ovary البنكرياس البروستاتة الكلوي الساركومات Sarcomas، النسيج الرخو عند البالغين الخصوي Testicular ورم ويلمز Wilms' tumour</p>
<p>أنتج هذا الجدول بالإذن من رسالة طبية عن الأدوية والمداواة، نيويورك (مختصر؛ حذفت التدابير العلاجية البديلة والضخمة). ٥٥ لهذه الأدوية فعالية رئيسية فقط بتوليفها مع القطع الجراحي، والمعالجة بالتشميع أو كلاهما. * إن الاسم الأصلي، هيدروكسي دوكسي روبيسين hydroxydoxyrubicin، يُبرز هذه الترخيمة.</p>	

مثبطات إنزيم المصاوغَة الموضعية

TOPOISOMERASE INHIBITORS

يُعدّ الدوكسوروبيسين مثبطاً لا نوعياً للمصاوغَة الموضعية I و II topoisomerase. ويثبط التوبوتيكان toptecan والإرينوتيكان irinotecan المصاوغَة الموضعية-I على نحو انتقائي، وهو الإنزيم المطلوب الدنا DNA. يمتلك هذان العاملان نجاعة سريرية في السرطان المبيضي والقولوني المستقيمي الناكسين، على الترتيب. أما سميته المُحدّدة بالجرعة، فهي تثبيط نقي العظم، ويحدث الإسهال الآجل في حالة الإرينوتيكان. وقد يتصاحب إعطاء الإرينوتيكان بمضاعفات ناجمة عن تفاعل كولينرجي حاد، قابل للعكس بإعطاء الأتروبين تحت الجلد.

سموم المغزل (مغزل الانقسام الفتيلي)

SPINDLE POISONS

إن القولونيات النباتية (الفينكريستين، والفينبلاستين، والفينديزين والفينوريدين) والتاكسويدات taxoids باكليتاكسيل paclitaxel، الدوكيتاكسيل docetaxel تثبط الأنابيب microtubule فتسبب توقف دورة الخلية في الانقسام الفتيلي mitosis. وتسبب تثبيط نقي العظم على نحو خاص واعتلال الأعصاب المحيطية (الفينكريستين) والخاصة alopecia. يحصر الإيتوبوزيد etoposide دورة الخلية قبل الانقسام الفتيلي.

عوامل متنوعة MISCELANEOUS AGENTS

تُحرم الأسباراجيناز asparaginase خلايا الأورام المعتمدة على الإمداد بالحمض الأميني الاسباراجين asparagines (باستثناء الخلايا القادرة على تخليقه لنفسها)؛ غالباً ما تستخدم تقريباً للإبيضاض بالأرومات اللمفاوية lymphoblastic الحاد. تتضمن العوامل الأخرى السامة للخلية في الاستخدام السريري البروكاربازين procarbazine، والداكاربازين dacarbazine، والهيدروكسي يوريا (هيدروكسي كارباميد hydroxyl-carbamide).

تُسبب مضادات المستقبلات السمية المعدية المعوية وتتضمن التهاب المعدة والإسهال وركبت نقي العظم، وضعف الكلية الناجم عن سمية الميتوتريسكات. ويُحصَر الطرح الفعّال للميتوتريسكات من النبيب الكلوي بالسالييلات، التي تحل مكانها في بروتينات البلازما، ممّا يزيد اختطار السمية. وتنجم سمية وظائف الكبد من سمية 5-فلوروراسيل، الذي يَسْتَقْلِبُ الكبد منذ البداية.

لا يزال 5-فلورو يوراسيل عماد معالجة أورام السبيل المعدي المعوي للخمسين سنة الأخيرة. ويُعدّ توليفه مع السيكلوفسفاميد والميتوتريسكات، والذي يدعى التدبير CMF، المعالجة المعيارية الذهبية لكثير من النساء المصابات بسرطان الثدي الباكر أو المتقري.

المضادات الحيوية السامة للخلايا

CYTOTOXIC ANTIBIOTICS

تتداخل هذه المضادات الحيوية مع تخليق الدنا DNA أو الرنا RNA.

تتضمن الأمثلة: البليوميسين bleomycin، والداكتينوميسين dactinomycin، والداونوروبوسين daunorubicin، والدوكسوروبيسين doxorubicin والإيروبوسين epirubicin (وقريه الميتوزاترون mitozantrone)، والإداروبيسين idarubicin، والبليكاميسين plicamycin (الميثراميسين mithramycin)، والميثوميسين mithomycin والستربتوزوتوسين streptomycin، (وغالباً ما يستخدم لعلاج أورام الجُزُر الخلوية البنيكرياسية).

تُثَبِّط المضادات الحيوية السامة للخلايا نقي العظم، وتسبب انزعاجات معدية معوية والتهاب المعدة، والخاصة alopecia، واعتلال عضل القلب (الدانوروبيسين والدوكسوروبيسين) والتليف الرئوي والأطفاح الجلدية (بليوميسين). وتعتمد بعض هذه التأثيرات على الجرعة، وعلى سبيل المثال، اعتلال عضل القلب المُحرَّض بالدوكسوروبيسين. أما التأثيرات الأخرى فقد تتقوى بمشاركة استخدام المعالجة بالتشعيع radiotherapy.

المعالجة الكيميائية في الممارسة السريرية Chemotherapy in clinical practice

استعمال الأدوية والحرائك الخلوية الورمية DRUG AND TUMOUR CELL KINETICS

تُظهر البيئة من الإبيضاض leukaemia عند الحيوانات المخبرية ما يلي:

- أن زمن البقاء يتعلّق عكسياً بالعدد الأولي لخلايا الإبيضاض، أو بالعدد الباقي بعد المعالجة.
- إنّ خلية الإبيضاض المفردة قادرة على التكاثر وقتل المضيف host فعلياً.

الأدوية السامة للخلايا Cytotoxic drugs تفعل ضد جميع الخلايا المتكاثرة. وإن نقي العظم، والسطوح المخاطية (المعوى)، والجريبات الشعرية، والجهاز الشبكي البطاني، والخلايا الجنسية، جميعها تنقسم على نحو أسرع من سرطانات كثيرة ولذا تتضرر أيضاً بالأدوية السامة للخلايا، كما يظهر بحدوث الآثار الضائرة عند المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية. وعلى نقيض ذلك، فإن السرطانات الدموية ومعظم الأورام الصلبة solid في الإنسان تنقسم ببطء وتشفى ببطء بسبب العوامل السامة للخلية، في حين يشفى نقي العظم والمعوى سريعاً. وقد استغلّ هذا الشفاء السريع للأنسج في ابتكار مساقات المعالجة الكيميائية المتقطعة.

إن آليات الارتجاع feedback الطبيعي التي تتوسط نمو الخلية تُعدّ معيّنة في السرطان، فيستمر تكاثر الخلية بدون ضابط. تستمر خلايا السرطان بالتكاثر أُسيّاً exponentially في البداية. وقد تتضخّم السرطانات ذات أجزاء النمو المرتفعة high growth fractions (ومثال ذلك، الالبيضايات الحادة، والأورام اللمفاوية المرتفعة الدرجة) على نحو مرئي بمعدّل موقوت، ولكنها حساسة جداً أيضاً للمعالجة الكيميائية السامة للخلية. ويتباطىء معدّل نمو الكثير من السرطانات في المراحل الأخيرة ويتطاوّل زمن تضاعف حجم السرطان بسبب عدة عوامل، يجعل معظمها السرطان المتقدم أقل حساسية للأدوية:

- نقصان عدد الخلايا المنقسمة على نحو فعال، مع زيادة حالة الراحة (نقصان جزء (كسر) fraction النمو).
- زيادة موت الخلية ضمن السرطان بحسب عمرها.
- ازدحام الخلايا الزائد المؤدي إلى باحات من النخر وانعدام التوعية avascular يصعب نفاذية الأدوية.

لما كانت انتقائية الأدوية لخلايا السرطان منخفضة عموماً مقارنةً مع انتقائية الأدوية المضادة للميكروبات، فقد تكون هذه الانتقائية ملموسة في بعض الأورام مثل الورم اللمفاوي lymphoma، إذ يكون قتل الخلايا السرطانية ببعض الأدوية أكثر بحوالي 10000 مرة من قتل خلايا النقي. وإن تحطيم الخلية بواسطة الأدوية السامة للخلية يتبع حرائك الرتبة الأولى، أي تقتل الجرعة المعطاة من الدواء (كسراً) fraction ثابتاً من الخلايا (لا عدداً ثابتاً) متعلقاً بعدد الخلايا الموجودة. وهكذا فالمعالجة التي تُنقص مجموع الخلايا من 1000000 إلى 10000 (ضعف لوغاريتم الخلايا المقتولة) سوف تُنقص الخلايا التي مجموعها 100 إلى 1. وأكثر من ذلك، فإنّ الحساسية الكيميائية chemosensitivity غير متجانسة ضمن السرطان بسبب الطفرات mutations العشوائية طالما أنّ الورم ينمو تكون الخلايا الباقية بعد الجرعات الأولى أمثلَ لمقاومة المعالجة. ولذا، فقد يمكن لتوليف combining عدة أدوية أن يكون أكثر فعالية مقارنةً مع إعطاء عامل مفرد، مع إعادة الإعطاء للحد من تحمّل tolerance المريض.

يتأثر انتقاء الأدوية في توليف المعالجة الكيميائية بما يلي:

- انتقاء الأدوية التي تعمل على مقرات كيميائية حيوية مختلفة في الخلية.
- استعمال أدوية تهاجم الخلايا في أطوار مختلفة من دورة النمو (انظر الشكل 1.30).
- الرغبة في حصول تزامن مع دورة الخلية لإنجاز قتل أعظمي للخلايا. فمثلاً، تُقتل الخلايا أو توقّف أثناء الانقسام الفتيلي بواسطة الفينكريستين ومن ثم يُسحب. فتدخل الخلايا بعد ذلك دورة تكاثر جديدة أكثر أو أقل تزامناً، وعندما يُعرف أن معظم الخلايا في طور حسّاس لدواء نوعي على هذا

الطور الخصوصي، ومثال ذلك، الميثوتريكسات أو السيتارابين cytarabine، فإنه يستنتج ما يلي:

- الافتقار للبيئة على المقاومة المتصلبة (انظر أدناه).
- عدم تراكم شاكلات profiles الآثار الضائرة.
- البيئة التجريبية عن النجاعة ضد نمط ورمي خاص.

يجب مراعاة الحرائك الدوائية فيما يتعلق بحرائك الخلية cell kinetics وإعطاؤها أهمية عظيمة، إذ تُبدل المعالجة فعالية الخلايا الخبيثة malignant والسوية.

مقاومة الأدوية DRUGS RESISTANCE

قد توجد المقاومة تجاه دواء المعالجة الكيميائية منذ البداية (المقاومة الأولية)، أو قد تتطور مع تواتر التعرض للدواء (مقاومة مكتسبة). تُحدّد السمية من زيادة مقدار الجرعات، ومثال ذلك، سمية نقي العظم، والتي قد تكون غير مُحتملة tolerant. لذا يُعدّ توليف المعالجة الكيميائية أكثر استخداماً كمشكلة للتغلب على مشكلات المقاومة التي تسبب عدم استحابة الورم.

لا تُعدّ المقاومة الدوائية المتعددة Multiple drug resistance (MDR) في السرطان نادرة. فهي أكثر تواتراً بسبب زيادة تعبير expression مضخة دُفق الغشائية المعتمدة على ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP التي تدعى البروتين السكري P- (Pgp)، وهو فرد في صنف من البروتينات العشائية التي تدعى طائفة العُلبيّة cassette المرتبطة بنلائي فسفات الأدينوزين ATP. تُعدّ Pgp آلية للحماية تمتلكها كثير من الخلايا الطبيعية ضد الديفانات toxins البيئية ذات النوعية الواسعة تجاه المركبات الكارهة للماء hydrophobic. إنّ الخلايا ذات العمر الطويل كالخلايا الجذعية stem cells المكثّرة للدم، وخلايا سطوح الإطراح مثل الخلايا الكبدية الصفراوية، وخلايا الأنبوب الكلوي الداني proximal والأمعاء وخلايا العائق الدموي الدماغية، جميعها ذات تعبير expression مرتفع نحو Pgp، ومن الواضح أن هذا البروتين هو آلية حماية هامة لكل الخلايا الأفرادية وللأعضاء organisms أيضاً. ويمكن إحصاء Pgp بعدة عوامل تتضمن

كابئات المناعة immunosuppressants (السيكلوسبورين cyclosporin) ومحصرات قنوات الكالسيوم (الفرايبيل والنيفيديين). تُوضّح ظاهرة المقاومة الدوائية المتعددة MDR أسلوب تطوير الخلايا الورقية لآليات الخلايا الطبيعية وطريقة تعزيز تأثيرات المعالجة الكيميائية وأسلوب إعادة دورات المعالجة الكيميائية مختار مجموعة من الخلايا التي تُطوّر آليات البقاء في ورم النقي myeloma مثلاً تكون بروتينات المقاومة الدوائية المتعددة MDR موجودة عند التشخيص ولكنها تصبح شائعة عند ترقي المرض.

وتتباين الأدوية السامة للخلية في قدرتها على تنبيه البروتين السكري P- وبعضها لا يُخضّر هذا النمط من المقاومة مثل السيسيلاتين.

لا بدّ من إعطاء الجرعات المثلى من المعالجة الكيميائية بغرض تجنب صحوّة مقاومتها في الأورام التي يمكن تحقيق شفاؤها بالمعالجة الكيميائية (ابيضاض الأرومات اللمفاوية lymphoblastic leukaemia الحاد في الطفولة، لغومة هودجكين، الكارسينوما المشيمائية choriocarcinoma)

تحسين نجاعة المعالجة الكيميائية

IMPROVE EFFICACY OF CHEMOTHERAPY

جرى تبني طرق متنوعة بغرض الحصول على انتقائية عظمى في قتل خلايا السرطان مع الحدّ من الإضرار بالضعيف، ومع التطلّع إلى توسيع النّسب العلاجي الضيق للعوامل السامة للخلية.

- إعطاء الأدوية ناحياً regional (كمقابل للإعطاء المجموعي): في القرب intrathecal، وإرواء داخل الشريان الكبدي.
- الإيتاء الناحي regional للدواء بالمستحضّر المُعدّل مثل Caelyx وهو مستحضر يتضمّن تراكيز مرتفعة من الدوكسوروبيسين doxorubicin المُعلّف بالجسيمات الشحمية liposomes.
- المعالجة الكيميائية بجرعة كبيرة مستأصلة لنقي العظم والتي يمكن إعطاؤها عندما تُقطف الخلايا الجذعية stem cells قُبيل التعرّض للدواء ومن ثم تُعاد للمريض عند إكمال المعالجة.

بكونها مزعجة مع أي تدبير صارم مُتَّخَذ.

الغثيان والقيء Nausea and vomiting يُعَدَّان شائعان وقد يكونان وخيمان جداً ومُطَوِّلان ويجعلان المرضى يرفضون المعالجة. ويُعَدُّ التنبير الفعال هاماً جداً. قد يكون القيء عاجلاً، وغالباً ما يبدأ في خلال 1 - 5 ساعات، أو قد يتأخَّل، ويدوم لعدة أيام بحسب العامل العلاجي. ولما كان إحداث القيء يمكن التكهُّن به كثيراً، فمن الممكن اتخاذ الفعل الوقائي. تُعَدُّ المناهضات التنافسية لمستقبلات السيروتونين (5-HT) (الأندوناسيترون ondansetron) وعلى مستقبلات الدوبامين D2 (الميتوكلوبراميد metoclopramide) من الأدوية الفعالة. ويمكن استخدامها بالتوليف مع البنزوديازيبين benzodiazepine (يُعَدُّ القلق عاملاً رئيسياً في تعزيز القيء emesis عندما يعرف المريض باحتمال حدوثه، كما هو الحال مع السيسبلائين cisplatin)، أو مع الديقساميثازون dexamethasone، الذي ينفَعُ بآلية مجولة. وتتضمَّن العوامل الفعالة الأخرى البروكوربيرازين prochlorperazine، والداميريدين domperidone، والنابيلون nabilone.

وغالباً ما تكون التوليفات، ومثال ذلك، البنزوديازيبين مع الديقساميثازون مع محصر لمستقبلات 5-HT (الأونداناسيترون) أو لمستقبلات الدوبامين (الميتوكلوبراميد) أكثر فعالية من الدواء المفرد.

يُختار طرق الإعطاء بحسب نصائح الإحساس العام، ومثال ذلك، يمكن أن تكون الوقاية وريدياً أو بالفم، ولكن، عندما يحدث القيء تناح الحقنات injections والتحاميل.

تثبيط نقي العظم Bone marrow suppression يُعَدُّ العامل الأهم والمُحدِّد بالجرعة dose-limiting للأدوية السامة للخلية. ولا بدَّ من رصد الدم المتكرَّر وقد يُحتاج إلى نقل أحد العناصر المتكونة في الدم أو جميعها، ومثال ذلك، نقل الصفائح من أجل النزف بسبب قلة الصفائح thrombocytopenic أو حين يهبط عدد الصفائح لأقل من 10×10^9 لتر. إنَّ عوامل نمو الخلية، ومثال ذلك، العامل المنبه لمستعمرات المُحبِّبات الطبيعي (فيلغراستيم filgrastim)، فعالة في قلة العدلات neutropenia.

- وجود النِّظْم اليوماوي circadian في استقلاب الخلية وتكاثرها وتختلف نظم خلايا الإبيضاض عن نظم الكريات البيض الطبيعية. وتزايد البيَّة على أن التوقيت اليومي لإعطاء المعالجة يؤثر على النتيجة؛ فمثلاً، تُعَدُّ المحافظة على المعالجة الكيميائية لبعض الإبيضاضات leukaemias أكثر فعالية عندما تعطى مساءً (تخوير موقوت chronomodulation).
- عادةً ما يكون مجموع الخلايا المتكاثرة صغيراً في الأورام الصلبة الضخمة. وقد يكون من الأفضل نزعها بالجراحة (نزع حجمي/كُتلي debulked) وإن لم يكن كاملاً، ومعالجة ما يبقى بالأدوية السامة للخلية.

الآثار الضائرة للمعالجة الكيميائية

ADVERSE EFFECTS OF CHEMOTHERAPY

تتظاهر الآثار الضائرة الرئيسية (انظر الجدول 3.30)

بحسب ما يلي:

- الغثيان والقيء.
 - نقي العظم والجهاز الشبكي اللمفاوي lymphoreticular: قلة الكريات الشاملة pancytopenia وكبت المناعة immuno-suppression (تثبيط المناعة المتواسطة بالضدَّ antibody والمتواسطة بالخلية)، مما يؤدي لعدوى ميكروبية انتهازية.
 - ظهارة المعى والسطوح المخاطية الأخرى: الإسهال، وقرحات الفم.
 - الشعر: الثعلبة (حاصة) alopecia بسبب التأثير على بصلة الشعرة (تشفى بعد إيقاف المعالجة بحوالي 2-6 أشهر)؛ تُساعد الوقاية بخفض حرارة الفورة scalp مع أدوية معينة، مثل الفينديزين vandesine.
 - تأجيل ترميم الجرح.
 - السمية الموضوعية إذا حدث التسرب extravasation.
 - التضرر النوعي لبعض الأعضاء.
 - الخلايا الجنسية والإنجاب: العقم sterility، تكوين المسوخ teratogenesis، وحدوث الطفرات mutagenicity.
 - الحَبَّات الأخرى Second malignancies.
- تحدث الأمور الستة الأولى عاجلاً أو في أمد قصير وتوسِّم

الجدول 3.30: الآثار الضائرة لبعض الأدوية السامة للخلايا، والهرمونات والعوامل البيولوجية (أُنشِجَ هذا الجدول واعتمد من رسالة طبية عن الأدوية والمداواة، نيويورك).

الدواء	التأثيرات المحدودة بالجرعة مطبوعة بحرف ثخين أسود	السمية الآجلة
العوامل السامة للخلايا	السمية الحادة	السمية الآجلة
أسبارجيناز Asparaginase	غثيان وقيء؛ حمى، نفضات chills؛ صداع؛ فرط حساسية؛ تأق؛ ألم بطن؛ فرط سكر الدم المؤدي إلى الغيبوبة	حمود (تثبيط) الجهاز العصبي المركزي أو فرط الاستثارة hyperexcitability؛ التهاب البنكرياس النزفي الحاد؛ عيوب في التخثر؛ الخثار؛ ضرر كلوي؛ ضرر كبدي
بليوميسين Bleomycin	غثيان وقيء؛ حمى؛ تأق وتفاعلات أرجية أخرى؛ التهاب الوريد phlebitis عند مقر الحقن	التهاب الرئة والتليف الرئوي؛ طفح وفرط تصبُّع؛ التهاب الفم؛ stomatitis؛ ثعلبة alopecia؛ ظاهرة رينو Raynaud's phenomenon؛ ورم حبيبي مُحَرِّف (متكهَّف)؛ التهاب المثانة النزفي
بوسولفان Busulfan	غثيان وقيء؛ نادراً إسهال.	تثبط نقي العظم؛ ارتشاحات رئوية وتليف؛ ثعلبة؛ تنُدِّي الذِّكر؛ فشل المبيض؛ فرط تصبُّع؛ فقد النطاف؛ ابيضاض؛ زَيْغانات صبغية chromo-somal aberration؛ الساد cataracts؛ التهاب الكبد؛ النوبات seizures وداء الإنسداد الوريدي veno-occlusive disease بالجرعات الكبيرة
كابروبلاتين Carboplatin	غثيان وقيء	تثبط نقي العظم؛ اعتلال الأعصاب المحيطة (غير شائع)؛ فقد السَّمْع؛ عمى قشري cortical blindness عابر؛ فقر دم انحلاي
كارموستين Carmustine	غثيان وقيء؛ التهاب الوريد الموضعي	قلة الكريات البيض الآجلة وقلة الصفيحات (قد تطول)؛ تليف رئوي (قد يكون متعذر العكس)؛ ضرر كلوي موجَّل؛ ضرر كبدي عكوس؛ ابيضاض؛ إقفار عضلة القلب
كلورامبوسيل Chlorambucil	غثيان وقيء؛ نوبات seizures	حمود نقي العظم؛ ارتشاحات رئوية وتليف؛ ابيضاض؛ سمية كبدية؛ عقم صَوَّر كلوي؛ سمية سمية؛ حمود نقي العظم؛ انحلال دم؛ نقص مغنزيوم الدم؛ اعتلال الأعصاب المحيطة؛ نقص كالسيوم الدم؛ نقص بوتاسيوم الدم؛ داء رينو
سيسبلاتين Cisplatin	غثيان وقيء؛ إسهال؛ تفاعلات تأقية.	Raynaud's disease؛ عقم؛ تكوين المسخية teratogenesis، نقص فسفات الدم؛ فرط حمض البول في الدم hyperuricaemia
سيكلوفسفاميد Cyclophosphamide	غثيان وقيء؛ فرط تحسس من النمط 1 (شبيه التأق anaphylactoid)؛ حرق الوجه facial burning مع الإعطاء الوريدي؛ ضبابية الإبصار؛ visual blurring.	حمود نقي العظم؛ ثعلبة؛ التهاب المثانة النزفي؛ عقم (قد يكون مؤقتاً)؛ ارتشاحات رئوية وتليف pulmonary infiltrates and fibrosis؛ نقص صوديوم الدم hyponatremia؛ ابيضاض؛ سرطان المثانة، افراز الهرمون المضاد للإدرار غير الملائم؛ سمية قلبية
سيتاراين Cytarabine	غثيان وقيء؛ إسهال تأق anaphylaxis؛ ضائقة تنفسية فجائية بالجرعات الكبيرة.	حمود نقي العظم؛ التهاب الملتهمة conjunctivitis؛ داء الأرومات الضخمة megaloblastosis؛ تقرُّح الفم؛ ضرر كبدي؛ حمى؛ وذمة رئوية وسمية عصبية مركزية وهيمطية بالجرعات العالية؛ إنحلال الرُّبيدات rhabdomyolysis
داركابازين Dacarabazine	غثيان وقيء؛ إسهال؛ تأق؛ ألم عند الإعطاء	التهاب البنكرياس عندما يستخدَم مع الأسبارجيناز؛ طفح rash
داكتيوميسين Dactinomycin	غثيان وقيء؛ سمية كبدية مع حَبَب ascites؛ إسهال؛ تضمر نسيجي موضعي وخيم ونخر مع نسرُب extravasation؛ تفاعل تأقي.	حمود نقي العظم؛ ثعلبة؛ متلازمة شبيهة بالنسرلة fluplike syndrome؛ خلل كلوي؛ نخر كبد؛ تَوَرَّد الوجه facial flushing؛ مَدَل paraesthesiae؛ تحسس ضوئي photosensitivity؛ طفح شوي urticaria rash

تابع الجدول 3.30

داونوروبيسين Daunorubicin	غثيان وقيء؛ إسهال؛ احمرار البول (غير بيلة الدم)؛ تضرر ونخر نسيجي موضعي وخيم مع تسرب. تبدلات عابرة في مخطط كهربية القلب ECG؛ تفاعل شبيه التأق anaphylactoid reaction	خود نقي العظم؛ سمية قلبية؛ (قد تتأجل إلى سنوات)؛ ثعلبة؛ التهاب الفم؛ قهَم anorexia؛ إسهال؛ حمى ونفضات schills؛ التهاب الجلد dermatitis في المساحات المشعّة سابقاً؛ وتصبُّغ الجلد والأظفار؛ تحسُّس ضوئي
دوستاكسيل Docetaxel	غثيان وقيء؛ تفاعلات فرط تحسُّس	خود نقي العظم؛ احتباس السوائل؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ ثعلبة؛ آلام المفاصل arthralgias؛ آلام العضلات سمية قلبية؛ اضطرابات معدية معوية خفيفة؛ التهاب المخاطية mucositis
دوكسوروبيسين Doxorubicin	غثيان وقيء؛ احمرار البول (ليست بيلة الدم)؛ تضرر ونخر النسيج الموضعية الخيم وتسربها؛ إسهال؛ حمى؛ تبدلات عابرة في مخطط القلب الكهربائي ECG؛ اضطراب نظم بطيني؛ تفاعل شبيه التأق.	خود نقي العظم؛ سمية قلبية (قد تتأجل إلى سنوات)؛ ثعلبة؛ التهاب الفم؛ قهَم أي فقد الشهية؛ التهاب الملتحمة؛ تصبُّغ طرفي (الأطراف extremities)؛ التهاب الجلد في المساحات المشعّة سابقاً؛ فرط حمض يوريك الدم
إتوبوزيد Etoposide	غثيان وقيء؛ إسهال؛ حمى؛ نقص الضغط؛ تفاعلات شبه تأقية؛ التهاب الوريد عند مقرّ التسريب.	خود نقي العظم؛ أطفاح؛ ثعلبة؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ التهاب المخاطية mucositis وضرر الكبد بالجرعات الكبيرة أبيضاض
فلودارابين Fludarabine	غثيان وقيء	خود نقي العظم؛ تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي اضطرابات الرؤية ضرر كلوي مع الجرعات الأكبر ارتشاحات رئوية، متلازمة انحلال الورم tumour lysis syndrome (كبت مناعة شديد)
5-فلورو يوراسيل	غثيان وقيء؛ إسهال تفاعل فرط التحسس.	قرحات فموية ومعدية معوية؛ خود نقي العظم؛ إسهال؛ غيوب عصبية؛ عادةً مخيحية cerebellar؛ اضطرابات نظم القلب؛ الذبحة الصدرية؛ ثعلبة؛ فرط التنصُّع؛ احمرار وكلّل إحساس راحي - ألمحصى؛ التهاب الملتحمة؛ فشل القلب؛ النوب seizures
جيمسيتابين Gemcitabine	غثيان وقيء خفيفان؛ تفاعلات أرجية.	خود نقي العظم؛ ويصيب الصفيحات خصوصاً؛ طَفَح؛ احتباس السوائل؛ وذمة
هيدروكسي يوريا (هيدروكس كارباميد)	غثيان وقيء؛ تفاعلات أرجية تجاه صباغ التارالازين Tratrazine dye (مثل الموجود في المستحضرات الطبية)	خود نقي العظم؛ التهاب الفم؛ عسر البول dysuria؛ ثعلبة؛ اضطرابات عصبية نادرة؛ ارتشاحات رئوية
إيدازوبيسين Idarubicin	غثيان وقيء؛ تضرر نسيجي مع تسرب extravasation	خود نقي العظم؛ ثعلبة؛ التهاب فم؛ سمية عضلة قلبية؛ إسهال
إيفوسغاميد Ifosagamide	غثيان وقيء؛ تخليط confusion؛ سبات/غيبوبة coma؛ سمية كلوية؛ حاض استقلابي ومتلازمة فانكونسي الكلوية renal Fanconi's syndrome؛ سمية قلبية بالجرعات العالية	خود نقي العظم؛ التهاب المثانة السزفي (ويرقى منه بالاستخدام المتزامن للسيزنا mesna)؛ ثعلبة؛ إفراز غير ملائم للهرمون المضاد للإدرار ADH سمية عصبية (وسن somnolence، هلوسة، ضبابية الإبصار، السبات coma)
أيرينوتيكان Irinotecan	غثيان وقيء؛ المتلازمة الكوليزجية؛ تفاعلات فرط التحسس؛ التأق؛ الإسهال.	خود نقي العظم؛ الإسهال؛ التهاب القولون colitis؛ عِلْوَم sileus؛ ثعلبة؛ خلل كلوي؛ ماسخ teratogenic
لوموستين Lomustine	غثيان وقيء	قلّة الكريات البيض المؤجلة (4-6 أسابيع) وقلّة الصفيحات (قد تطول)؛ ارتفاع عابر في فعالية الترانس أميناز؛ تفاعلات عصبية؛ تلف رئوي؛ ضرر كلوي؛ أبيضاض

تابع الجدول 3.30

ميلفالن Melphalan	غثيان خفيف؛ تفاعلات فرط التحسس.	خود نقي العظم (ولاسيما الصفيحات)؛ ارتشاحات رئوية وتليف؛ ضَهَى amenorrhoea؛ عقم؛ ايضاض
مثنوترسكات Methotrexate	غثيان وقيء؛ إسهال؛ الحمى؛ التاق؛ نخر كبدى.	تقرُّح فموى، ومعدى، معوى؛ وقد يحدث انثقاب perforation؛ خود نقي العظم؛ سمية كبدية والتشمع cirrhosis؛ سمية كلوية؛ ارتشاحات رئوية وتليف؛ تخلخل العظم osteoporosis؛ التهاب الملتحمة؛ ثعلبة؛ نزع التصبغ depigmentation؛ اضطرابات وظيفة الحيض menstrual؛ اعتلال الدماغ encephalopathy؛ عقم infertility؛ الإمساخ teratogenesis
ميتروميسين Mitomycin	غثيان وقيء، نخر نسيجي، المستى.	خود نقي العظم (جراكمى)؛ التهاب فم؛ ثعلبة؛ سمية رئوية سادة؛ تليف رئوى؛ سمية كبدية؛ سمية كلوية؛ ضَهَى amenorrhoea؛ متلازمة انحلال الدم اليوريمية haemolytic-uraemic syndrome؛ تكلس المثانة bladder calcification (مع الإعطاء داخل المثانة)
ميتوكسانترون Mitoxantrone	اصطياب البول بالأزرق - الأخضر؛ صلبة sclera زرقاء - خضراء؛ غثيان وقيء؛ التهاب الفم؛ حمى؛ التهاب الوريد.	خود نقي العظم؛ سمية قلبية؛ ثعلبة؛ بياض الشعر؛ آفات جلدية؛ ضرر كبدى؛ فشل كلوى؛ نخر وتسرب extravasation necrosis
موستين Mustine (كلورميتين chlomathine)	غثيان وقيء؛ تفاعل موضعي، التهاب وريد	خود نقي العظم؛ ثعلبة؛ إسهال؛ قرحات فموية؛ ايضاض؛ الضمى teratogenic؛ عقم؛ فرط حمض يوريك الدم؛ ماسخ teratogenic
أكساليبلاتين Oxaliplatin	غثيان وقيء؛ كلل إحساس بالبرمي حنجري؛ تفاعل أرجي	خود نقي العظم؛ إسهال؛ التهاب المخاطية؛ شذوذات وظيفة الكبد؛ اعتلال الأعصاب المحيطية الحسية؛ كلل الإحساس بالبرد؛ خلل كلوى؛ حمى؛ ثعلبة
باكليتاكسيل Paclitaxel	التاق، انقطاع النفس dyspnoea، نقص ضغط الدم، وذمة وعائية، الشرى (ربما بسبب السواغ).	خود نقي العظم؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ آلام المفاصل؛ آلام عضلية؛ سمية قلبية؛ اضطرابات معدية معوية خفيفة؛ التهاب المخاطية
بروكاربازين Procarbazine	غثيان وقيء؛ خود الجهاز العصبي المركزي CNS depression تأثير مشابه - للديسولفيرام disulfiram مع الكحول؛ تفاعلات ضائرة نموذجية (مغطيه) لمنبط أكسيداز أحادية الأمين MAO.	خود نقي العظم؛ التهاب الفم؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ التهاب الرئة؛ ايضاض
ستربتوزوتوسين Streptozotocin	غثيان وقيء؛ ألم موضعي.	تضرر كلوى؛ نقص سكر الدم؛ وفرط سكر الدم؛ تضرر الكبد؛ إسهال؛ خود نقي العظم (غير شائع)؛ حمى؛ كثرة اليوزينات eosinophilia؛ البوالة التنفعية الكلوية المنشأ nephrogenic diabetes insipidus
توبوتيكان Topotecan	غثيان وقيء.	خود نقي العظم؛ ثعلبة؛ طمع؛ انقطاع النفس dyspnoea؛ صداع؛ مدلل (فساد الحس) paresthesia زيادة عابرة في إنزيمات الكبد.
فينبلاستين Viblastine	غثيان وقيء؛ تفاعل موضعي، التهاب وريد مع تسرب.	خود نقي العظم؛ ثعلبة؛ التهاب الفم؛ فقدان المنعكس الوترى العميق، ألم الفك jaw pain؛ ألم عضلي؛ شللي paralytic ileus
فينكريستين Vincristine	ضرر نسيجي مع تسرب	اعتلال الأعصاب المحيطية؛ ثعلبة؛ خود نقي عظم خفيف؛ إرساك؛ علوص شللي paralytic ileus؛ ألم الفك jaw pain؛ الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار ADH؛ ضمور بصري optic atrophy
فينورلوبين Vinorelbine	غثيان وقيء.	خود نقي العظم
الهرمونات Hormones	نعاس drowsiness؛ غثيان؛ دوخة؛ طفح	نقص نشاط الذرق (نادراً)؛ خود نقي العظم؛ حمى؛ نقص ضغط الدم؛ تذكير masculinisation
أمينوغلوتيثيميد Aminoglutethimide		

تابع الجدول 3.30

Flutamide فلوناميد	غثيان؛ إسهال	تثدي الذكور؛ سمية كبدية
Goserelin غوزيريلين	زيادة عابرة في ألم العظم وانسداد الاحليل urethral عند المصابين بسرطان البروستاتة النفيلي metastatic hot؛ يبع سخن flushes.	عنانة؛ ضمور خصوي؛ تثدي الذكور
Leuprorelin ليوبروليلين (مضاهي للهرمون المطلق الملوتين (LHRH analogue	زيادة عابرة في ألم العظم وانسداد الخالب ureteral obstruction؛ يبع سخن hot flushes.	عنانة؛ ضمور خصوي؛ تثدي الذكور؛ وذمة محيطية
Asparaginase أسبيتينات الميدروكسي بروجسترون Medroxyprogesterone acetate	غثيان؛ شَرَى؛ صداع؛ تعب fatigue	تبدلات حيضية؛ تثدي الذكور؛ تبيغات ساخنة؛ زيادة الوزن؛ الشعرانية hirsutism؛ أرق insomina؛ تعب fatigue؛ اكتئاب؛ وذمة؛ وزيادة وزن؛ التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis وانصمام خثري؛ خراج عقيم sterile abscess.
Tamoxifen تاموكسيفين	يبع سخن hot flushes؛ غثيان وفيء؛ زيادة عابرة في ألم العظم والورم؛ فرط كالسيوم الدم؛ فرط سكر الدم	نزيف ونجيح مهبلية؛ طفح؛ قلة الصفائح؛ وذمة محيطية؛ إكتئاب؛ دوخة؛ صداع؛ نقصان حدة البصر؛ تبدلات قرنية corneal؛ اعتلال الشبكية retinopathy؛ التهاب الأوعية العرفري purpuric؛ انصمام خثري؛ سرطان بطانة الرحم endometrial
العوامل البيولوجية		
Biological agents		
BGC (عصيات كالميت - غيران)	تقيح المانة؛ غثيان وفيء؛ حمى؛ انتان sepsis	التهاب الحويضة والكلية الحبيومي Granulomatous, pyelonephritis؛ انسداد الاحليل urethral obstruction؛ التهاب التبرنج epididymitis؛ خراج كلوي renal abscess
Trastuzumab تراستوزوماب (Herceptin)	الحمى؛ نفضات chills؛ غثيان وفيء؛ ألم؛ فرط تحسس وتفاعلات رئوية	حمود نقي العظم؛ اعتلال عضلة القلب؛ خلل وظيفة البطين؛ فشل القلب الاحتقاني؛ الإسهال
Interferon الانترفيرون ألفا alfa	حمى؛ نفضات chills؛ آلام عضلية؛ تعب؛ صداع؛ آلام مفصلية؛ نقص ضغط الدم.	حمود نقي العظم؛ قهم (قلة الشهية) anorexia؛ قلة العدلات neutropenia؛ فقر الدم؛ تخليط confusion؛ إكتئاب؛ سمية كلوية؛ سمية كبدية؛ وذمة وجهية ومحيطية؛ اضطرابات نظم القلب
الانترلوكين-2 (Interleukin-2)	الحمى؛ احتباس السوائل؛ نقص ضغط الدم؛ ضائقة تنفسية؛ فقر دم، قلة الصفائح؛ غثيان وفيء؛ إسهال، متلازمة التسرب الشعري capillary، سمية كلوية، سمية عضلة القلب، سمية كبدية؛ الحماى العقدة erythema nodosum، عيوب في حذب العدلات neutrophil chemotactic.	اضطرابات عصبية نفسية؛ نقص نشاط الدرق hypothyroidism؛ متلازمة كلوية؛ اعتلال دماغي أبيض - leucoencephalo pathy حاد؛ اعتلال الضغيرة العضدية؛ انثقاب الأمعاء bowel perforation
Isotretinoin إزوتريتينوين	تعب؛ صداع؛ غثيان وفيء؛ حكة pruritis	ماسخ teratogeni؛ التهاب الشفة cheilitis؛ جفاف الفم xerostomia؛ طفح؛ التهاب الملتحمة وتقيح العين؛ قهم anorexia؛ فرط غليسيريدات الدم الثلاثية hypertriglyceridaemia؛ ورم كاذب عني pseudotumor cerebri
Octreotide أكتريوتيد	غثيان وفيء؛ إسهال	إسهال دهني Steatorrhea؛ حصيات صفراوية
Rituximab ريتوكسيماب	حمى؛ نفضات chills؛ رعشات rigors؛ نقص ضغط الدم؛ تشنج قصبات.	حمود نقي العظم؛ وذمة وعائية؛ تأريث الذبحة أو اضطراب النظم في وجود مرض قلبي سابق

إنتان الدم Septicaemia غالباً ما يكون عدوى انتهازية بوساطة جراثيم سلبية الغرام من النبات flora الذاتي للمريض ومثال ذلك، من المعى، التسي تتأذى بالأدوية. وغالباً ما تستخدم وقاية ومعالجة بتوليف مضادات ميكروبية قوية جداً. تُعدّ العدوى الفيروسية (المهربس النطاقي herpes zoster)، والفطر fungus (المبيضة candida) والأوالي protozoa (التهاب الرئوي الكيسي penumocystic) بارزة للعيان. تتطلب الحُمى عند المريض الخاضع لهذه المعالجة جَمْع العينات من أجل الدراسات الميكروبيولوجية والمعالجة الإسعافية.

الاستجابات المناعية Immune responses. يمكن لمعالجة الكيميائية القوية والطويلة أن تُخلّ بالاستجابة المناعية للمرضى لمدة 3 سنوات بعد إيقاف المعالجة. وإنّ مضاهنات البورين (مثل الفلودارابين fludarabine)، والجرعة المرتفعة من المعالجة الكيميائية التشيعية chemoradiotherapy وزرع نقي العظم الخيفي allogeneic تُنتج كَبْتاً مناعياً شديداً مع اختطار هام بالعدوى الانتهازية (مثل المهربس النطاقي herpes zoster، والالتهاب الرئوي بالكيسة الجحرورية Pneumocystis carinii pneumonia) وداء الطُعْم مقابل الثوي graft-versus-host disease من فريق ثالث عقب نقل الدم غير المُشعّع. ويمنع استخدام اللقاحات الحية.

الحلايا التناسلية والإنجاب Gonadal cells and reproduction. قد يحدث العقم، تعنسي التأثيرات التطفيرية mutagenic للأدوية المضادة للسرطان أنه ينبغي تجنب الإنجاب أثناء المعالجة وبعد شهور منها ولكن يمكن للرجال والنساء أن ينجبوا أثناء خضوعهم للمعالجة الكيميائية). وعندما يمكن للمعالجة أن تسبب عقماً دائماً، يُمنح الرجال تسهيلات التخزين المُسبق للنطاف. يُعدّ حفظ النسيج المبيضي بالبرودة عملياً أيضاً الآن. إن معظم الأدوية السامة للخلايا ماسِخة teratogenic ولا يتوجب استعمالها أثناء الحمل. وينبغي إساءة نصيحة منع الحمل قبل البدء بالمعالجة الكيميائية للسرطان.

الإعتلال الكلوي باليوروات Urate nephropathy. يطلق التحطيم السريع للخلايا الخبيثة البورينات purines والبيريميدينات pyrimidines التي تتحوّل إلى حمض اليوريك

وقد تَتَبَلَرُ crystallize في الأنبوب الكلوي وتسُدّه (الاعتلال الكلوي باليوروات). ولا يحدث هذا عملياً إلا عند وجود كتلة خلوية ضخمة وعندما يكون الورم حساساً جداً للأدوية، ومثال ذلك، الإبيضاضات الحادة واللمفومات (الأورام اللمفية) المرتفعة الدرجة. وإن تناول السوائل بكثرة، وقلونة البول واستخدام الألوپورينول allopurinol (الفصل 15) أثناء المراحل الباكرة من المعالجة الكيميائية يقي من هذه النتيجة.

السرطنة (الخطابات الثانوية) Carcinogenicit (Second malignancies). إنّ العديد من الأدوية السامة للخلايا مسرطن، قد يشفى المريض من المرض الأولي فقط ليخضع لسرطان آخر محرض بالمعالجة بعد 5 - 20 عاماً. ولم يُبْتِ حتى الآن ما إذا كان هذا بسبب التأثير المُطَفِّر mutagenic، أو كبت المناعة، أو بكلّ منهما. وقد أدبّت العوامل المؤلثة خصوصاً، وكذلك بعض مضادات الاستقلاب أيضاً (مركبتوبورين) والمضادات الحيوية السامة للخلية (دوكسوروبيسين doxorubicin). قد يكون الإختطار كبيراً بمقدار 10 - 20 ضعفاً ما يحدث للأشخاص غير المُعرّضين وتتنصّن هذه السرطانات الإبيضاض، واللمفومة والسرطنة الوسفية squamous caecinoma.

تُمدّد الحياة على نحو كبير بوساطة المعالجة الكيميائية في لقمومة هودجكين، خلافاً لسرطان المبيض؛ تكون هذه المظاهر ببساطة ذات صلة بقبول اختطار الأورام الثانية (الثانوية).

المخاطر على هيئة (كادر) المستشفى التي تقوم

بإيداء العوامل السامة للخلايا

HAZARDS TO STAFF HANDLING CYTOTOXIC AGENTIS

وَجَدَ أن بول بعض الممرضات والصيدالة الذين يُحضرون الأدوية المضادة للسرطان للتسريب والحقن يحتوي هذه الأدوية إلى مدى قد يكون أحياناً مُطَفِّراً mutagenic للجراثيم. وقد زال التلوث عندما توقف هؤلاء عن إيداء هذه الأدوية handling. يُمكن افتراض أن امتصاص مقادير قليلة من هذه الأدوية يُعدّ ضاراً (تطفير mutagenesis، سرطنة). يحدث التلوث من إراقة أو تناثر الأدوية وعدم الحرص في

التداول الصمّاوي، لأول مرة عام 1895 عندما تواجه جراح اسكتلندي مع امرأة عمرها 33 عاماً مصابة بسرطان ثدي متقدّم.

"كان يتوجب على زوجها وعليها أن يدركا إمكانية إجراء عملية إزالة البوقين fallopian tubes والمبيضين ovaries. وقد جرى توضيح طبيعة العملية على نحو كامل لهما، ولما كانت عملية تجريبية مخضّة أيضاً... وقد وافقت في الحال... لقد عرّفت وشعرت أن حالتها ميؤوس منها. لقد اختفت جميع آثار مرضها السرطاني السابق (بعد ثمانية شهور من العملية). (وبعد معالجة حالتين إضافيتين استنتج الجراح أنه ربما يوجد تأثيرات مبيضة في سرطان الثدي وأضاف) سواء أكان (هذا) مقبولاً أم لا، فأنا متأكد بكوني بريئاً من العمل على نحو طائش أو متهور⁷.

لقد اعتمدت المعالجة على سبب حقيقي. لقد وافق المؤلف قبل 20 عاماً على العناية بمالك أرض اسكتلندي "مصاباً بعقله". فكانت واجباته مثيرة في بعض الأوقات، ولكنها غير شاقّة، فكان لديه الوقت والاهتمام لمشاهدة فطام الخراف في مزرعة محلية، فلاحظ تشابهاً كبيراً بين تكاثر الخلايا الظهارية لقنوات نقل اللبن milk ducts في الإرضاع وفي السرطان؛ فتعلّم أن بعض المزارعين مارسوا استئصال المبيض oophorectomy لإطالة إرضاع الأبقار؛ فامتلك فكرة احتمال كون سرطان الثدي ناتجاً عن تنبيه مبيضي شاذ وأن إزالة المبيضين قد يكون لها تأثيرات علاجية على سرطان السبيل التناسلي genital tract.

لوحظ في عام 1941⁸. أن سرطان البروستاتة مع النقائل metastases قد ساء بالاندروجين androgen وتحسّن بالإستروجين oestrogen (ستيلبوسترول stilboestrol). أن فعالية هذا السرطان قابلة للملاحظة سريعاً، لأن تركيز المستضد النوعي البروستاتي prostate-specific antigen (PSA) البلازمي يُوقَر واسمة marker يعول عليها. ويُعدّ توافر الوسائل العلاجية التي يعول عليها حاسماً لاستعمال الأدوية في السرطان.

الإيداء مع المحاقن syringes (ينبغي المسخ على قمة الإبرة needle عند طرد الهواء من الحقنة)؛ وقد يخلق فتح الحبابة ampoule ضبوياً aerosol. تُكوّن الحبابات والمحاقن والمساحات المستعمدة خطراً، كما قد تفعل فضلات أجسام المرضى المعالجين.

تتراوح الاحتياطات الملائمة للأدوية المختلفة وبساطة من تجب إراقة الدواء spillage، مروراً بالقفازات cloves، والأقنعة الجراحية، والنظارات الواقية goggles، والمآزر aprons، إلى استخدام خزانات الجريان الصفائحي laminar use cabinets. يُعدّ التدريب الخاص لمتدولي الدواء المرشحين ضرورياً. ينبغي على المرأة الحامل من الفريق الطبي تجنب إيداء هذه الأدوية.

تأثيرات الأدوية السامة للخلايا مع الأدوية الأخرى INTERACTIONS OF CYTOTOXICS WITH OTHER DRUGS

ثمة أمثلة كثيرة عن التأثيرات العلاجية (توليفات الأدوية) في (الجدول 2.30). ويمكن للتأثيرات غير العلاجية أن تكون خطيرة. يُمثّل توليف الأدوية السامة للخلية cytotoxic التي تسبب درجة خطيرة من كبت المناعة تأثيراً ديناميكياً دوائياً ضائراً. توجد أيضاً حالة عامة للحذر من الأدوية التي تثبط الاستقلاب أو الإطراح الكلوي للأدوية الأخرى، إذ إن السيميتيدين cimetidine، وهو مثبط لتفاعلات أكسدة عديدة متوسطة بالاستوكروم P450-، يوجّل تدرك 5-فلورو يوراسيل ويزيد سميته، وكذلك فإن الألوبيورينول، وهو مثبط الزائتين أكسيداز، يزيد من سميته المركبوتبورين والسيكلوفسفاميد على نحو مشابه. يُنقص الإطراح الأنبوبي الكلوي للميثوتريكسات بالتنافس مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مؤدياً إلى سمية الميثوتريكسات.

المعالجة الصمّاوية Endocrine therapy

التأثير الهرموني على السرطان

HORMONAL INFLUENCE ON CANCER

اختبرت إمكانية التدخل مع السرطان بغير الجراحة، مثل

⁷ Beatson G T 1896 Lancet 2: 104, 162
⁸ Huggins C et al 1941 Cancer Research 1: 293

HORMONAL AGENTS الهرمونية

يعتمد نمو بعض السرطانات على الهرمون ويمكن تثبيطه بالإزالة الجراحية للغدد التناسلية gonads، والكظرين adrenals و/أو النخامة pituitary. ويتزايد تحقيق التأثير نفسه، بتكلفة قليلة على المريض بإعطاء الهرمونات، أو مناهضات الهرمونات، من إستروجينات oestrogens، وأندروجينات وبروجيستينات progestogens ومثبطات تخليق الهرمونات.

خلايا سرطان الثدي قد تمتلك مستقبلات الإستروجين، والبروجيسترون progesterone والأندروجين، وينفع تداول الهرمون لدى حوالي 30% من المصابين بالداء النقلي metastatic؛ عندما يُعَدَّ ورم المريض إيجابياً من حيث مستقبلات الإستروجين تكون الاستجابة حوالي 60%، أما حين يكون سلباً فتكون الاستجابة حوالي 10% فقط. بعد معالجة السرطان الأولي، تكون المعالجة الصمّاءة بالتاموكسيفين 20 tamoxifen ميلي غرام/يوم هي معالجة الاختيار المساندة للنساء في فترة ما بعد الإياس postmenopausal المصابات بالمرض في العقد اللمفية؛ تُزداد كل من الفاصلة interval قبل نشوء النقائل metastases والبقاء survival الإجمالية. يوصى بالمعالجة المساندة بالأدوية السامة للخلايا و/أو التاموكسيفين للمصابات بالأورام الضخمة السلبية في العقد node اللمفية أو ذوات عوامل المآل prognostic الضائرة.

إن المعالجة الكيميائية السامة للخلايا أكثر فائدة عند النساء الشابات، مع التاموكسيفين، كمعالجة مساندة. ولم يُنَحَز بعد أمد التحريج dosing الأمثل للتاموكسيفين، ولكنه يميل لأن يكون 5 سنوات أو أكثر.

تتضمن المعالجة من الخط الثاني لمن لم تستجب للتاموكسيفين البروجيستوجينات، مثل الميجيسترون megestrol أو الميديروكسي بروجيسترون medroxyprogesterone. عندما يكون احتباس السوائل مشكلة مع هذه الأدوية، يمكن الاستبدال بالفورمستان formestane عند النساء بعد الإياس postmenopausal (يُثَبِّط الأروماتاز aromatase، الإنزيم المُكَثِّف في تحويل الأندروجينات إلى إستروجينات). يستخدم أيضاً الأمينوغلوتيثيميد aminoglutethimide والتريلوستان

trilostane اللذان يثبطان على نحو مشابه تحويل الأندروجينات إلى إستروجينات (يُعيضان على نحو كبير استئصال الكظر adrenalectomy من أجل سرطان الثدي)، ويستخدمان أيضاً للنساء ما بعد الإياس؛ مهما يكن تُعَدَّ المعالجة بإعاضة الغلوكوكورتيكويد glucocorticoid بالتزامن أساسية.

سرطان البروستاتة Prostatic cancer يعتمد على الأندروجين يعد مرضاً نقلياً يمكن مساعدته باستئصال الخصية orchidectomy أو بمضاهي للغونادوريلين gonadorelin، ومثال ذلك، البوسريلين buserelin والغوزيريلين goserelin واليوبورريلين leuprorelin أو التريبتوريلين triptorelin. وتسبب هذه الأدوية تنبيهاً عابراً للهرمون الملوتن luteinising وبالتيجة إطلاق التستوستيرون قبل إحداثها التثبيط؛ قد يعاني بعض المرضى استئثاراً لتأثيرات الورم، ومثال ذلك، الألم العظمي، وانضغاط الحبل الشوكي. تُقَيّ المعالجة المضادة للأندروجين، ومثال ذلك، بالسيروترون cyproterone أو بالفلوتاميد flutamide قبيل استئصال الخصية flutamide عندما يُتَوَقَّع هذه الاستئثار.

تضخم البروستاتة الحميد prostatic hypertrophy Benign يعتمد على الأندروجين أيضاً وتتضمن المعالجة الدوائية استعمال الفناستريد finasteride المثبط للإنزيم (5- ألفا ريدكتاز 5 α -reductase) الذي يُفَعِّل التستوستيرون (راجع الفصل 26).

تستعمل الستيرويدات القشرية الكظرية Adreno-cortical steroids لفعالها على سرطانات نوعية ولمعالجة بعض مضاعفات السرطان أيضاً، ومثال ذلك، فرط كالسيوم الدم، وارتفاع الضغط داخل القحف. أما استعمالها الرئيسي فهو في سرطان النسيج اللمفية والدم. قد تُنَقِّص أيضاً من وقوع مضاعفات الابيضاضات leukaemias مثل فقر الدم الانحلالي وقلة الصفيحات. يُفَضَّل القشراني السكري glucocorticoid، ومثال ذلك، الريدنيزولون، حيث تستخدم جرعات مرتفعة ولا يُحتاج إلى تأثيرات القشرانيات المعدنية mineralocorticoids لأنها تُسبِّب احتباس السوائل.

المعالجة البيولوجية Biological therapy

يتزايد استعمال المواد الموجودة طبيعياً التي تُنظّم وظيفة الخلية، في معالجة السرطان. وتتضمّن:

الستيوكينات Cytokines، التي تُنتج استجابةً لتنويع من المنبهات، كالمستضدات antigens، أي الفيروس، أو السرطان. تُنظّم هذه المواد نمو الخلية وفعاليتها، والاستجابات المناعية، ويمكن تخليقها بتكنولوجيا الدنا المشوب reco-mbinant DNA. وتتضمّن:

• الانترولوكينات Interlukins التي تُنبت تكاثر للمفاويات الثانية Thiopental-lymphocytes وتُفعل الخلايا القاتلة killer cells الطبيعية. يُستخدم الانترولوكين-2 في سرطانات الخلايا الكلىة النقيلية metastatic.

• الإنترفيرونات Interferons. يستخدم الانترفيرون ألفا للإبيضاض الحبيبي المزمن، وإبيضاض الخلايا الشعرية hairy cell leukaemia. ويعد علاجاً مسانداً فعالاً للمصابين بالورم الميلانيني melanoma المعاوِد الشديد للاختطار.

عوامل النمو المُكوّنة للدم Haemopoietic growth factors أو عوامل نمو المستعمرات الخلوية تستخدم للمساعدة على شفاء المصابين بقلّة الكريات البيض leukopenic، مثل فليغراستيم filgrastim (العامل المنبه لمستعمرات الحبيبات granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)، الماشوب (المولغراموستيم molgramostin) (العامل المنبه لمستعمرات - البلاعم والحبيبات granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF - البشري الماشوب) (راجع الفصل 29).

معالجات السرطانات المستجدة

Emerging anticancer treatment

يتنامى فهمنا للعمليات البيولوجية التي تحكم السرطنة سريعاً ويُوقّر لاستعراف الأهداف الخلوية الجديدة لتطوير الدواء المضاد للسرطان. وإن الأساليب الجديدة المُصمّمة

وعلى العموم In general تَحْمِلُ المعالجة الصّماوية عراقب أقلّ خطورةً على النسيج الطبيعية من العوامل السامة للخلايا.

المعالجة المناعية Immunotherapy

استمدت المعالجة المناعية من مشاهدة في القرن التاسع عشر بأن السرطان كثيراً ما يتفكّر بعد العدوى الجرثومية الحادة، أي استجابةً للتأثير المنبه للمناعة غير النوعي. ولكن يبدو بصفة عامة أن الاستجابة المناعية للسرطان يمكن تلطيفها. جرّت محاولات لتنبيه الجهاز المناعي الذاتي للمضيف التي تطمح لقتل خلايا السرطان على نحو أكثر فعالية. تُكتف ابتكارات المعالجة المناعية ما يلي:

- تنبيهاً لا نوعياً للمناعة الفاعلة باللقاحات vaccines، مثل لقاح BCG (عصية كالميت - غيران⁹ Bacille Calmette-Guérin) تُستل في المثانة البولية في سرطان المثانة. وتكتف الأساليب الأحدث حقن خلايا ورمية أو خلاصات خلايا الورم المُؤلّفة مع منه مناعي مثل BCG.
- استراتيجيات المعالجة المناعية المنفّعة passive بزيادة الأضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies ضد المستضدات المصاحبة لأورام نوعية. وللأضداد المُستهدّفة ميزة النوعية المرتفعة للسرطان والسمية القليلة للمضيف. تتضمّن الأمثلة الريبوكسيماب rituximab، والضدّ أحادي النسيلة المضاد لمركب CD20 المُرخّص لمعالجة الأورام اللمفية الجرثومية follicular lymphomas المنخفضة الدرجة، والتراسنوزوماب trastuzumab (Herceptin) الذي يرتبط نوعياً بالمستقبلات her2/neu(erbB2) receptor التي يزداد تعبيرها بإفراط overexpressed عبر بعض سرطانات الثدي. يُحسّن التراسنوزوماب البقاء survival بدرجة هامة بالتوليف مع المعالجة الكيميائية السامة للخلايا عند المصابات بسرطان الثدي المتقدم مقارنةً مع المعالجة الكيميائية السامة للخلايا منفردة.

⁹ تُستخدَم ذرّة التفطّرة القرية Mycobacterium bovis لتحضّر لقاح BCG للتمنع ضد السل tuberculosis.

ومشتقاتها والنظام الغذائي بعض المغذيات الزهيدة المقدار قد تُثبِّط نشوء السرطانات وتطورها، ومثال ذلك، البيتا - كاروتين، والإيزوتريتينوين isotretinoin، وحمض الفوليك، وحمض الأسكوربيك، والتوكوفيرول ألفا alphotocopherol. تتقدم التجارب على نطاق واسع لهذه المواد ومشتقاتها. إذ يبدو أن الإيزوتريتينوين يمنع أورام الخلايا الوسفية (الحرشفية) squamous cell tumours للرأس والرقبة. عندما استعمل مضاد الإستروجين، التاموكسيفين tamoxifen كعلاج مساند عند النساء المصابات بسرطان الثدي الأولي، لوحظ أنه يُنقِّص اختطار وجود السرطان في الثدي المقابل. يُختبَر هذا العامل الفموي ذو التأثيرات غير المرغوبة القليلة الآن عند النساء المرتفعتات الاختطار من حيث نشوء سرطان الثدي كاستراتيجية وقائية كيميائية. انظر أيضاً الأسبرين (الفصل 15).

شفاء السرطانات: أدوية غير مثبتة

CANCER "CURES": UNPROVEN REMEDIES

لما كان الطب التقليدي عاجزاً حتى الآن عن شفاء جميع المصابين بالسرطان فقد يرغب بعضهم في تجربة أي شيء يعتقدون بأنه يُساعد¹⁰.

يُعدّ هذا قابلاً للفهم تماماً ويستعمل العديد من المرضى طرق غير مثبتة، تتضمن الأدوية (راجع الطب المُتمم complementary medicine). لقد قُدِّمت طرق لا تُعد ولا تُحصى من أجل السرطان. وكان اللاتريل daetrite الدواء البارز، وهو مستحضّر من بذور المشمش apricot seeds (ونوى بعض الفواكه كالخوخ (pips, pits)، الذي يحتوي الأميغدالين amygdalin (غلو كوزيد - بيتا β) الذي يتضمن السيانيد cyanide. لقد اعتقد بأنه يُفَرِّج الألم، ويطيل البقاء وحتى أنه يُحرِّض الهدأة الكاملة للسرطان. وقد اعتُقد بأن المنفعة تنشج عن إطلاق السانيد في الجسم إذ اعتقد بأنه يقتل خلايا السرطان من دون الخلايا الطبيعية. وعلى الرغم من الظن بأن اللاتريل laetrite لم يمتلك تأثيرات سمية، فقد توفيت

لاستغلال التعطيلات البيولوجية الفريدة للخلية السرطانية تُختبَر الآن في التجارب السريرية. وتتضمّن الأمثلة ما يلي:

- مثبطات مَطْرَس البروتيناز الفلزية matrix metallo-proteinase المصمَّمة لتثبِّط غزو الخلايا السرطانية ومنع تكوين النقائل metastases.

- مثبطات تولّد الأوعية angiogenesis. الأورام تتطلّب التغذية وتنتج إشارات توليد الأوعية ممّا يؤدي إلى تكوين أوعية جديدة؛ الاستراتيجية هي منع تكوّن أوعية دموية جديدة ضرورية لنمو الورم.

- مثبطات تنبيغ الإشارة Signal transduction inhibitors ومثالها ترانسفيراز الفارنيزيل farnesyl transferase، وهو الإنزيم الحاسم في تفعيل الجين الورمي راس oncogen, rase، الذي يُفَرِّط تعبيره overexpressed على نحو متواتر في السرطانات. يبدو أن مثبطات هذا الإنزيم فعالة في تثبِّط غزو الخلية السرطانية.

- مُصمَّم المعالجة الجزيئية Designer molecular therapy صُمِّم مثبط كيناز التيروسين tyrosine kinase inhibitor، وهو الإيماتينيب imatinib، على نحو خاص لإحصار فرط تفاعلية كيناز التيروسين المُحتلّ التنظيم المُنتج بوساطة صبغي فيلادلفيا Philadelphia chromosome النوعي لإبيضاض الحُجَّبات المزمن chronic granulocyte leukaemia؛ دُعِمت التجارب السريرية بنجاحه في هذا المرض.
- يجري الآن تطوير العوامل التي تُعزِّز الإستماتة apoptosis للاستعمال السريري.

الوقاية الكيميائية من السرطان

Chemoprevention of cancer

لما كان العديد من السرطانات غير قابلة للشفاء، فيبدو أن الوقاية من حدوث السرطان هي الأفضل إن أمكن. قد يؤثر تبديل الأفراد لأساليب حياتهم الشخصية في اختطار نشوء سرطانات خصوصية. يمكن مراعاة المداخلات الكيميائية لإنقاص اختطار السرطان من أجل المجتمع ككل أو لمجموعات ذات اختطار مرتفع لسرطان نوعي. فبعض الفيتامينات

الأغراض السابقة ويستخدم ما يلي على نحو رئيسي للكبت المناعي المقصود.

- الستيرويدات القشرية الكظرية Adrenocortical steroids.
- الآزاثيوبرين Azathioprine (راجع ما سيأتي).
- السيكلوسبورين Cyclosporin، التاكروليموس tacrolimus (راجع ما سيأتي).
- بعض العوامل المؤكّلة: السيكلوفسفاميد وكلورامبوسيل clorambucil (انظر الجدول 2.30).
- الغلوبولين المناعي المضاد للمفاوية Antilymphocyte immunoglobulin (راجع ما سيأتي).

باستثناء السيكلوسبورين والتاكروليموس، فإن جميع ما سبق يسبب تثبيطاً مناعياً لا نوعياً ممّا يُخِلّ بدفاعات الجسم العامة ضد العدوى.

تُحطّم الستيرويدات الكظرية للمفاويات، وتنقص الالتهاب وتُخِلّ بالبلعمة phagocytosis (راجع الفصل 34). تُحطّم العوامل السامة للخلية الخلايا المؤهّلة مناعياً. إن الآزاثيوبرين هو طليعة دواء للمركبتوبورين الضادّ للبورين، ويستخدم في المرض المناعي الذاتي لأنه يوفر فعالية كابتة للمناعة مُحسّنة. يعد السيكلوفسفاميد خياراً ثانياً. وكما هو متوقّع يُخمد نقي العظم.

السيكلوسبورين Cyclosporin

السيكلوسبورين هو عديد بيتيد مُستَحَصّل من فطر التربة soil fungus. يعمل انتقائياً وعلى نحو عكوس بمنع انتشار transcription مورثات الإنترولوكين-2 وغيره من اللمفوكينات lymphokines، ممّا يثبط إنتاج اللمفوكينات بواسطة اللمفاويات التائية (التي تتواسط التمييز النوعي للجزئيات الغريبة). يفتقر السيكلوسبورين للوظيفة اللانوعية، ومثال ذلك، المُحبّيات granulocytes، المسؤولة عن بلعمة phagocytosis والمواد الغريبة واستقلابها. ولا يُخمد تكوّن الدم haemopoiesis

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص حوالى 40% من السيكلوسبورين من السبيل المعدي المعوي ويُستقلّب

طفلة عمرها 11 شهراً بعد ابتلاعها لحوالي (1 - 5) أقراص كانت تستخدم لعلاج والدها. كانت السمية بسبب التكوين الاستقلابي لحمض الهيدروسيانيك في الأمعاء. لا يوجد بيّنة قوية على فعالية اللايتريل laetrite.

وكما هو الحال في الماضي غالباً، فإنه سيستمر بدون شك في المستقبل، فالتقييم الرصين لمثل هذا الادعاء يُستخرج عبر مزيج من العاطفية emotionalism والاستغلال exploitation. والمُدْهَش بأنه على الرغم من انتقاد السماح المفرطة من السلطة المنظّمة للدواء (إدارة الأغذية والأدوية FDA) في الولايات المتحدة الأمريكية USA، فإن عموم الناس غير راغبين في قبول رأي FDA عندما تُنصَح ضد استخدام أدوية مثل اللايتريل laetrite. لا بدّ من اختبار هذه التدخلات من حيث النجاعة والسمية بطريقة الأدوية التقليدية نفسها conventional التي تخضع لتجارب سريرية صارمة.

ثمّة تاريخ طويل ومُخزٍ عموماً في ترويج "شفاء" السرطانات، ولكن مثل أي شيء جديد يبدو من واجب الإشراف الطبى مرة ثانية أن يكون راغباً في النظر على نحو نزيه إلى إمكانية وجود شيء من الحقيقة في هذا الشيء الجديد الآن، مع تجنّب الإيقاظ (الإثارة) المأساوى لآمال لا يمكن إدراكها وإلّا لمهمة تعيسة وصعبة حقاً.

كبت المناعة Immunosuppression

يُستَخدم كبت الاستجابات المناعية المتواسطة بالخلايا أحادية النواة mononuclear (اللمفاويات، وخلايا البلازما) في معالجة ما يلي:

- المرض المناعي الذاتي autoimmune والكولاجيني collagen ومرض النسيج الضام connective tissue (راجع ما سيأتي).
- زرع الأعضاء organ transplantation؛ لِمَنع الرفض المناعي immune rejection.

تُعَدّ عوامل المعالجة الكيميائية للسرطان، السامة للخلايا cytotoxic كابتة للمناعة لأنها تتداخل مع تضاعف الخلية أحادية النواة ووظيفتها. ولكنها سامة جداً عموماً من أجل

والإريثروميسين erthromycin، والكلوروكين chloroquine، والسيميتيدين cimetidine، وموانع الحمل الفموية، والستيرويدات الابتنائية anabolic، ومناهضات قنوات الكالسيوم. يرفع عصير الكريب فروت أيضاً التراكيز البلازمية للسيكلوسبورين؛ إذ إن الفلافونويدات flavonoids الموجودة في العصير تثبط السيستوكروم التي تستقلب السيكلوسبورين. أما الأدوية التي تنقص التركيز البلازمي للسيكلوسبورين ولها اختطار نقص التأثير، فتتضمن مضادات الصرع antiepileptics المُحرّضة للإنزيم (ومثال ذلك، الفينيتوين phenytoin، والكاربامازيبين carbamazepine، والفينوباريثال) والريفامبيسين. تُضيف الأدوية السامة للكلى على نحو متأصل inherently إلى اختطار الضرر الكلوي بالسيكلوسبورين، ومثال ذلك، المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية، والأمفوتيريسين، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (ديكلوفيناك). أما المدرات الموفرة للبوتاسيوم potassium-sparing diuretics فتضيف إلى اختطار فرط بوتاسيوم الدم hyperkalaemia.

يُعَدُّ التاكروليموس Tacrolimus عاملاً ماكروليدياً macrolide كابئاً للصناعة محزولاً من جرثومة. يعمل مثل السيكلوسبورين ويستخدم للحماية والعلاج لطعوم grafts الكبد والكلى عندما تفشل كائنات الماعة التقليدية. وقد تُعَدُّ مثل هذه المعالجة منقذة للطعم أو للحياة. قد يُسبب التاكروليموس سمية كلوية، وعصبية، واضطراباً في استقلاب الغلوكوز، وفرطاً في بوتاسيوم الدم واعتلالاً ضخامياً لعضلة القلب hypertrophy cardiomyopathy.

الغلوبولين المناعي المضاد للمفاوية Antilymphocyte immunoglobulin يستعمل في رفض الطعم العضوي organ graft rejection، وهي العملية التي تكثف للمفاويات؛ يُصنَّع من خلال تحضير أمصال ضدية antisera للمفاويات البشرية عند الحيوانات (الأحصنة أو الأرانب)؛ تشيع التفاعلات الأرجية. يُنقص أيضاً كثيراً من استجابة المريض تجاه العدوى. يستعمل أيضاً في معالجة فقر الدم اللاتنسجي aplastic anaemia الخيم وكثيراً ما يُنتج استجابة جزئية

بشدة في الكبد بواسطة نظام السيستوكروم P450 3A؛ ويبلغ عمر النصف حوالي 27 ساعة.

الاستعمالات Uses. يستعمل السيكلوسبورين للوقاية والمعالجة، وفي رفض الزروع العضوية (الكلى، والكبد، والقلب، والرئة) وفي زرع نقي العظم. يمكن إعطاؤها فمويّاً أو وريدياً في سياق الزرع transplantation. ويستمر إعطاؤه على نحو غير مُحدّد ويجب رصده بحرص، يتضمن ذلك قياس التركيز البلازمي ووظيفة الكلى. يوقّف إعطاؤه عموماً بعد 6 شهور عند المرضى الذي خضعوا لزرع نقي العظم ما لم نجد مرضاً للثوي host تجاه تطوّر الطعم المزمن ongoing chronic graft-versus-host disease.

يمكن استخدام السيكلوسبورين أيضاً للمصابين بالصدفية psoriasis الخيمة والمقاومة.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يُضَيَّق السيكلوسبورين الشُرَين الوارد قبل الكبيبة preglomerular فيُنْقِص الرشح الكبيبي؛ قد ينشأ خلل كلوي حاد أو مزمن إذا تَعَدَّت ترفة trough التركيز البلازمي 250 ميلي غرام/لتر. غالباً ما تزول التبدلات الكلوية هذه مع سحب الدواء. ينشأ فرط ضغط الدم عند حوالي 50% من المرضى، يشيع أكثر عندما يُعطى كورتيكوستيرويد بالمشاركة ولكن قد يعزى السبب جزئياً للفعل الكورتيكوستيرويدي المعدني-mineralocorticosteroid. يمكن ضبط ضغط الدم بمعالجة معيارية. معضاد لارتفاع ضغط الدم من دون الحاجة إلى إيقاف السيكلوسبورين. وتتضمن الآثار الضائرة الأخرى تفاعلات معدنية معوية، والسمية الكبدية، وفرط بوتاسيوم الدم، وفرط الأشعار hypertrichosis، والضمخامة اللثوية gingival hypertrophy والاختلاجات convulsions. أما المتلازمة السريرية لفرطية قلة الصفيحات thrombocytopenic purpura الختارية فنادر ما تُعَقَّب بالمعالجة بالسيكلوسبورين.

التأثرات Interactions. لا بدّ الانتباه الحذر للأدوية المعطاة بالمشاركة co-administered إذ قد تتأثر أدوية عديدة. يزداد التركيز البلازمي للسيكلوسبورين واختطار سميته بالأدوية التي تتضمن الكيتوكونازول ketoconazole،

الكورتيكوستيرويد يتعرضون لخطر الحماق الوخيم؛ فينبغي أن يتناولوا الغلوبولين المناعي النطاقي - الحمائي - varicella - zoster immunoglobulin إذا خالطوا المرضى أثناء الشهور الثلاثة الماضية.

السرطنة Carcinogenicity تُعدّ اختطاراً أيضاً، بعد - 7 4 سنوات من المعالجة. والسرطانات الأمل للحدوث هي تلك التي يعتقد بأنها ذات منشأ فيروسي (الإبيضاض leukaemia، اللفومة، الجلد skin). عندما تستعمل الأدوية السامة للخلايا فتمتدّد خطراً إضافياً من التطفيرية mutagenicity التي قد تُحرّض السرطان.

تتضمن المخاطر أيضاً Hazards also include مخاطر المعالجة الطويلة الأمد بالكورتيكوستيرويد، وبالأدوية السامة للخلايا cytotoxics عموماً (حمود نقي العظم، العقم infertility والإمساخ teratogenesis).

ولما كانت المخاطر مقبولة للمصاب بمرض وخيم وخطير على الحياة، فهي تُقدّم سبباً أكبر يجب مراعاته عندما تُفترض التدابير الكابتة للمناعة عند المرضى الشباب المصابين بالمرض الأقل خطورةً، ومثال ذلك، التهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis.

التمنيع الفعال أثناء المعالجة الكابتة للمناعة

ACTIVE IMMUNISATION DRUGS IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

تخفّف الاستجابة تجاه المستضدات antigens غير الحية nonliving (الكزاز tetanus، التيفويد typhoid، شلل الأطفال/ التهاب سنجابية النخاع poliomyelitis) وقد يكون من الحكمة إعطاء جرعة إضافية أو اثنتين. لا تُستعمل اللقاحات الحية living vaccines لأنها ممنوعة الاستعمال contraindicated عند المرضى المكبوتسي المناعة بواسطة المعالجة الدوائية أو بواسطة المرض حقيقةً (الإيدز AIDS، الإبيضاض leukaemia، وداء كثرة الشبكيات reticulosis) إذ يوجد اختطار من عدوى مُعمّمة وخطيرة.

IMMUNOSTIMULATION تنبيه المناعة

راجع المعالجة المناعية أعلاه.

جيدة كعامل مفرد أو بتوليفه مع السيكلوسبورين. وهو علاج الاختيار للمصابين بفقر الدم اللاتنسجي الوخيم لمن لا يوجد لهم متبرّع بنقي العظم أو المسنين جداً أو غير الملائمين لزرع نقي العظم.

الميكوفينولات Mycophenolate يحضر انتقائياً تكاثر اللمفاويات الثانية Thiopental والبائية B ويعمل مثل الآزاثيوبرين azathioprine؛ ويجري تقييمه في الأنظمة العلاجية التوليفية لكابتات المناعة.

الاستعمالات USES

تتضمن الأمراض التي قد يُحدي معها تثبيط المناعة ما يلي: زرع النسيج tissue transplantation، ومرض الأمعاء الالتهابي inflammatory bowel disease، والتهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب الكبد الفعّال المزمن chronic active hepatitis، والذئبة الحمامية المجموعة systemic lupus erythematosus، والتهاب الكبيبات الكلوية glomerulo-nephritis، والمتلازمة الكلوية nephritic syndrome، وبعض حالات فقر الدم الانحلالي وقلة الصفيحات، والتهاب العنبيّة uveitis، والوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis، والتهاب الشرايين polyarteritis، والتهاب العضلات poly-myositis، والتصلّب الجموعي systemic sclerosis، ومتلازمة Behcet's syndrome.

مخاطر الأدوية الكابتة للمناعة على الحياة

HAZARDA OF LIFE ON IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS

تجعل الاستجابات المناعية المُختلة الشخص أكثر عُرضةً للعدوى الجرثومية والفيروسية. عالِج جميع العدوى باكراً وبقوة (مستخدماً الأدوية المبيدة للجراثيم bactericidal ما أمكن)؛ استخدم الغلوبولين البشري الغاما human gamma globulin للحماية عند وجود تعرّض للعدوى الفيروسية، ومثال ذلك، الحصبة measles، والحماق varicella. وعلى سبيل المثال، فإن المرضى غير المصابين بالحماق ويتناولون جرعات علاجية (على نقيض الاستعاضة replacement) من

- myeloid leukaemia. *New England Journal of Medicine* 341: 1051–1062
- Mullan F 1985 Seasons of survival: reflections of a (32-year-old) physician with cancer. *New England Journal of Medicine* 313: 270–273
- Pui C-H, Evans W E 1998 Acute lymphoblastic leukaemia. *New England Journal of Medicine* 399: 605–615
- Rehman A G, Booth C, Potten C S 2001 What is apoptosis, and why is it important? *British Medical Journal* 322: 1536–1538
- Savage D G, Antman K H 2002 Imatinib mesylate — a new oral targeted therapy. *New England Journal of Medicine* 346: 683–693
- Shapiro C L, Recht A 2001 Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 344: 1997–2008
- Stewart A K, Schuh A C 2000 White cells: impact of understanding the molecular basis of haematological malignant disorders on clinical practice. *Lancet* 355: 1447–1453
- Tamm I, Dörken B, Hartman G 2001 Antisense therapy in oncology: new hope for an old idea? *Lancet* 358: 489–497

GUID FURTHER READING

- Bataille R, Harousseau J-L 1997 Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 336: 1657–1664
- Clemons M, Goss P 2001 Estrogen and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 344: 276–285
- Corrie P G 1999 Chemotherapy in practice. *Medicine* 27: 24–29
- Crown J, O'Leary M 2000 The taxanes: an update. *Lancet* 355: 1176–1178
- Emery J, Lucassen A, Murphy M 2001 Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet* 358: 56–63
- Greenwald P 2002 Cancer chemoprevention. *British Medical Journal* 324: 714–718
- Heaney M L, Golde D W 1999 Myelodysplasia. *New England Journal of Medicine* 340: 1649–1660
- Järne P A, Mayer R J 2000 Chemoprevention of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 342: 1960–1968
- Lowenberg B, Downing J R, Burnett A 1999 Acute

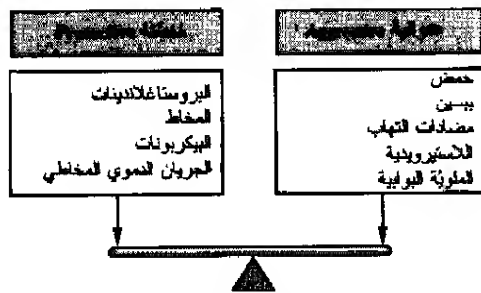
الجهاز المعدي المعوي

GASTROINTESTINAL SYSTEM

المريء، المعدة والإثنا عشري

Oesophagus, stomach and duodenum

(الشكل 1.31). لا تزال الآليات الدقيقة عميرة الفهم. إن استعمال الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية هي السبب الرئيسي للقرحة الهضمية لاسيما عند المسنين. لقد تمركزت معالجة القرحة الهضمية شعبياً حول تناهيز استئصال الحمض المعدني، تثبيط الإفراز، أو تعزيز الدفاع. أحدث التعرف حديثاً على الدور المركزي للملوحة البوابية *Helicobacter pylori* ثورة علاجية. يُعد التدخين عاملاً يثياً رئيسياً ويجب أن ينصح المرضى بالتوقف عنه.



الشكل 1.31: العوامل المكتنفة في المحافظة على التوازن الحمضي.

الإفراز الحمضي من المعدة

ACID SECRETION BY THE STOMACH

يفرز الحمض المعدني من الخلايا الجدارية parietal cells في مخاطية المعدة. إن الأغشية القاعدية الجانبية لهذه الخلايا تحتوي مُستقبلات لثلاثة منبهات رئيسية للإفراز الحمضي تدعى الغاسترين gastrin (من الخلايا الغارية antral G)، الهيستامين (من الخلايا المعوية المشابهة الألفة الكروم) والأسيتيل كولين (من المبهم الصادر). تعمل جميعها على تنبيه مضخة proton pump الحمض المعدني (البروتون proton)، السبيل النهائي المشترك

المُخَصَّن

يُعاني ما يقارب ثلث سكان المجتمعات الغربية من عُصرة هضم dyspepsia منتظمة، مع ذلك يعالج أكثر من نصفهم ذاتياً بمستحضرات مضادات الحموضة المتاحة بدون وصفة طبية ولا يلتصقون النصيحة الطبية.

سوف يكون لدى 50% من هؤلاء مرضيات قابلة للإثبات أكثرها شوبوعاً الجزر المعدني المريئي أو القرحة الهضمية.

البقية، الذين لا توجد لديهم شذوذ، يشخصون على أنهم مصابين بعُصرة هضم لا تقرحية.

تختلف الفيزيولوجيا المرضية والمعالجة في كل من هذه الحالات الثلاثة.

أدوية القرحة المعدية

- استئصال Neutralization الحمض المفرز
- انقاص الإفراز الحمضي
- تعزيز مقاومة المخاطية
- استئصال الملوحة البوابية *Helicobacter pylori*
- مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDS والمعدة
- الجزر Reflux المعدني المريئي والقيء
- مضادات القيء والأدوية المؤيدة للحركة prokinetic
- معالجة الأشكال المختلفة من القيء.

القرحة الهضمية Peptic ulcer

تحدث القرحة الهضمية نتيجة فقدان التوازن بين التأثيرات الضارة بسبب الحمض المعدني والبيبتين، وآليات الدفاع، التي تحمّن مخاطية المعدة والإثنا عشري من هاتين المادتين.

مُضَادَاتِ الحُمُوضَةِ Antacids

هي مواد أساسية basic تنقص حموضة المعدة باستبدال حمض الهيدروكلوريد HCl. يُعد الهيدروكسيد الأساس الشائع ولكن يستعمل أيضاً ثلاثي السيليكات trisilicate، كربونات وبيكربونات. تعتمد النجاعة العلاجية والتأثيرات الضائرة أيضاً على الأيون المعدني metallic ion الذي يشترك مع الأساس، وعادة ما يكون ذلك الألومنيوم، المغنيزيوم أو الصوديوم. لقد أهمل استعمال الكالسيوم والبريوم تماماً من أجل هذه الغاية بسبب السمية المجموعية. قد تسبب المستحضرات التي تحتوي على الكالسيوم فرط إفراز حمضي ارتدادي rebound، وتسبب بالاستعمال المديد فرط الكالسيوم الدم والقلء. يتشارك ذلك على نحو نادر مع الفشل الكلوي (متلازمة اللبن والقلوي the milk-alkali syndrome). وقد تخلص بعض مستحضرات البريوم التي تسبب اعتلالاً دماغياً واعتلالاً مفصلياً، أما خلاصة البريوم bismuth chelate فلا تسبب هذه المشكلة (راجع أدناه).

تُحصن مُضَادَاتِ الحُمُوضَةِ الغشاء المعدني ضد الحمض (بالاستبدال) والبيسين (الذي يكون عاطلاً في باهاء 5، والذي يتعطل أيضاً بالألومنيوم والمغنيزيوم). يكون ارتفاع الباهاء pH المستمر بالإعطاء المتقطع محدوداً بسبب تفرغ المعدة. إذا كانت محتويات المعدة سائلة فيسغادر نصفها بعد حوالي 30 دقيقة، مهما كان حجمها.

تستعمل مُضَادَاتِ الحُمُوضَةِ عموماً لتفريغ أعراض عُسرة الهضم وتؤخذ على نحو متقطع عند حدوث الأعراض. تُحد التأثيرات الجانبية وغير الملائمة من استعمالها كعوامل التثام للقرحة.

مُضَادَاتِ الحُمُوضَةِ الفردية

INDIVIDUAL ANTACIDS

أكسيد وهيدروكسيد المغنيزيوم Magnesium oxide and hydroxide يتفاعل بسرعة مع حمض الهيدروكلوريد HCl، ولكنه يسبب إسهالاً، كما هي حال جميع أملاح المغنيزيوم (التي تستعمل أيضاً كمسهلات). تعد كربونات

لإفراز الحمض. عندما تنبه مضخة هيدروجين بوتاسيوم أتباز (H^+/K^+ ATPase) فإنها تنتقل من حويصلات الهيولى إلى القنيات الإفرازية للخلية الجدارية وتستعمل الطاقة، المشتقة من حلمة ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP، فتنقل أيونات الهيدروجين H^+ إلى خارج الخلايا الجدارية بتبادلها مع أيون البوتاسيوم K^+ . تشترك أيونات الهيدروجين مع أيونات الكلوريد لتُهيء حمض الهيدروكلوريد HCl، الذي يفرز في لعة المعدة.

ينتج المصابون بقرحة الإثنا عشري مقداراً مضاعفاً من حمض الهيدروكلوريد HCl نسبة إلى الأشخاص الطبيعيين، ولكن ثمة تراكب overlap، حيث يمتلك حوالي نصف المصابون بقرحة الإثنا عشري نتائجاً حمضياً ضمن المجال الطبيعي. ينتج المصابون بالقرحة المعدية مقادير طبيعية أو ناقصة من الحمض.

تثبيط الحمض المعدني واستعداله

INHIBITION AND NEUTRALISATION OF GASTRIC ACID

يعتمد التثام القرحات المعدية والإثنا عشرية بالأدوية المضادة للإفراز المضادة ومضادات الحموضة على ما يلي:

- درجة كبت الحمض المعدني
- مدة المعالجة.

تلتئم معظم القرحات الهضمية خلال 4 أسابيع باستعمال مثبطات مضخة البروتون وهي أكثر الأدوية الفعولة potent المضادة للإفراز، بينما تتطلب مناهضات antagonists مستقبلية H_2 الهيستامينية الأقل قوة مدة أطول بمرتين للوصول إلى معدل الالتئام نفسه. تعدل مضادات الحموضة من الباهاء pH داخل المعدة فقط على نحو عابر، ومع ذلك ستقوم جرعات صغيرة نسبياً يومياً (حوالي 120 ميلي مول) بعملية التثام القرحات إذا أخذت لمدة طويلة كافية إذ تلتئم 85% من القرحات الهضمية بعد ثلاثة أشهر، بغض النظر عن المعالجة، ولكن العوامل الأقوى تقوم بتفريغ أسرع للأعراض. إضافة لذلك، بينت العديد من الدراسات كذلك معدل مرتفع من استجابة للغفل placebo في التثام القرحة.

المغنيزيوم أقل فعالية.

ثلاثي سيليكات المغنيزيوم Magnesium trisilicate

يتفاعل ببطء ليشكل كلوريد المغنيزيوم، الذي يتفاعل مع الإفرازات المعوية ليشكل الكربونات: يتحرر الكلوريد ويعاد امتصاصه. لذا لا يتبدل التوازن الحمضي القاعدي المجموعي بدرجة يعتد بها.

هيدروكسيد الألومنيوم Aluminium hydroxide

يتفاعل مع حمض الهيدروكلوريد HCl ليشكل كلوريد الألومنيوم، يتفاعل هذا بدوره مع الإفرازات المعوية لينتج أملاحاً لادوائية، لا سيما الفسفات. يتحرر الكلوريد ويعاد امتصاصه ولذا لا يتبدل التوازن الحمضي القاعدي المجموعي. تنسزع للتسبب بالإمساك. قد تمتص كمية كافية من الألومنيوم من الأمعاء مما يثير اختطار اعتلال الدماغ عند المصابين بالفشل الكلوي المزمن. قد ينجم نقص فسفات الدم ونقص فسفات البول من اختلال الامتصاص الناجم عن ربط الفسفات.

بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate

يتفاعل مع الحمض وتفرج الألم خلال دقائق. تمتص بيكربونات الصوديوم وتسبب قلاءً حيث أن استعمالها القصير الأمد لا يسبب أعراضاً. قد تحرر بيكربونات الصوديوم ثنائي أكسيد الكربون CO₂ بدرجة كافية في المعدة مما يسبب الانزعاج والتجشؤ belching، الذي قد يؤثر في المعالجة السلوكية أو لا يؤثر بها بحسب الظروف. قد يكون فرط مدخول الصوديوم غير مرغوب به عند المصابين بمرض قلبي أو كلوي (راجع أدناه).

الحمض الألجيني Alginic acid

قد يشترك مع مضادات الحموضة فيشجع على التصاق المزيغ مع المخاطية كما في التهاب المريء الجزري.

ثنائي الميثيكون Dimeticone قد يُضمن في مزيغ مضاد الحموضة كعامل مضاد للرغوة منقصةً بذلك تطلب البطن. هو سيليكون بلعري يخفض التوتر السطحي ويسمح لفقاعات الزبد froth الصغيرة بالالتحام داخل الفقاعات الكبيرة بحيث

تستطيع بسهولة أكبر أن تصعد من المعدة أو تنزل من القولون. يُساعد متسلقي الجبال المصابين بالتمدد distended بالتشنج المفيد في المرتفعات.

التأثيرات الضائرة لمزيج مضادات الحموضة

Adverse effects of antacid mixtures

وصفت التأثيرات الضائرة لمضادات الحموضة على انفراد ولكن النقاط العامة التالية ذات علاقة كذلك.

يحتوي مزيغ مضاد الحموضة على الصوديوم، الذي لا يسهل ظهوره من اسم المستحضر. لذا فقد تكون خطرة عند المصابين بأمراض القلب والكلى. فمثلاً تحتوي جرعة 10 ميلي لتر من مزيغ كربونات المغنيزيوم أو ثلاثي سيليكات المغنيزيوم حوالي 6 ميلي مول من الصوديوم (يقارب المدخول اليومي الغذائي الطبيعي 120 ميلي مول من الصوديوم).

قد تتداخل مضادات الحموضة التي تحتوي الألومنيوم والمغنيزيوم مع امتصاص الأدوية الأخرى بالارتباط بها أو بتبديل باءاء المعدي المعوي أو بتبديل زمن العبور. لقد نسب لهذا النمط من التأثير نقص التوافر البيولوجي للحديد، الديجوكسين، الوارفارين وبعض مضادات الالتهاب اللاستيرويدية. يُنصح بعدم الإعطاء المشترك لمضادات الحموضة مع هذه الأدوية التي يُرغب بتأثيرها المجموعي من طريق الفم.

اختيار مضادات الحموضة واستعمالها

Choice and use of antacids

لا يوجد مضاد حموضة ملائم لجميع الحالات وغالباً ما يستعمل المزيغ. قد تمتلك بيكربونات الصوديوم التأثير الأسرع، بإضافة هيدروكسيد المغنيزيوم أو الكربونات. يضاف أحياناً ثلاثي سيليكات المغنيزيوم أو هيدروكسيد الألومنيوم، ولكنها غالباً ما تستعمل منفردة، مع ذلك فهي بطيئة الفعل نسبياً.

عادة ما يمكن تصحيح اضطراب الأمعاء بتبديل نسب أملاح المغنيزيوم، التي تسبب الإسهال وأملاح الألومنيوم التي تسبب الإمساك.

تُعد الأقراص أفضل للمريض في العمل ولكن فعاليتها بطيئة ما لم تمضغ؛ قد يكون السائل أكثر قبولاً من أجل

الاستعمال المتكرر. سوف يجد المرضى طرُز الاستعمال الأمثل الخاص بهم.

والثيوفيلين.

رانيتيدين، فاموتيدين، نيزاتيدين

Ranitidine, famotidine, nizatidine

إن طرُز الفعل والاستعمالات والنجاعة العلاجية لهذه المناهضات لمستقبلة H_2 الهيستامينية هي نفسها التي يمتلكها السيميتيدين. تكون الاختلافات الرئيسية عن السيميتيدين في الجرعة وشاكلة profile التأثيرات غير المرغوبة. يُستقلب 50% من الرانيتيدين (عمره النصفى ساعتين)، 25% من الفاموتيدين (عمره النصفى 3 ساعات)، 10% من النيزاتيدين (عمره النصفى 1 ساعة)، يفرغ الباقي في كل حالة دون تبدل من الكلية.

إن هذه الأدوية جيدة التحمل ولكنها قد تحدث صداعاً، دوخة، تخلطاً عكوساً، إمساكاً وإسهالاً. بالإضافة لذلك، قدمت تقارير عن حدوث الشرى، التعرق والنعومة somnolence بالنيزاتيدين. لا تثبط هذه الأدوية الإنزيمات الكبدية الصغرى microsome ولا تحصر مستقبلات الأندروجين.

تتاح بعض مستحضرات مناهضات مستقبل H_2 بدون وصفة في المملكة المتحدة، لكنها قوتها أقل من تلك المتوفرة بالوصفة. إن الخطر المحتمل للتداوي الذاتي عند المصابين بمرضيات خطيرة مثل سرطان المعدة يسمح لمرضهم بالترقي (progress). لذا يُدرَّب الصيادلة لينصحوا المرضى أن يَستشيروا طبيبهم إذا كان لديهم أعراض ناكسة أو أي مظاهر مقلقة مثل فقدان الوزن.

مثبطات مضخة البروتون

Proton pump inhibitors (PPIs)

يُعطل هذا الصنف من الأدوية K^+/H^+ ATPase (مضخة البروتون) في الخلايا الجدارية، التي تكون السبيل النهائي الشائع لإنتاج الحمض. كان الأوميزازول المستحضر الأول الذي استعمل في الممارسة السريرية وأدخل بعد ذلك الإيزوميبرال، اللانسوبرازول، الاباتوبرازول والرابيرازول. تتشابه كلها في النجاعة وطرز الفعل.

مناهضات مستقبل H_2

H_2 receptor antagonists

ترتبط هذه الأدوية انتقائياً وتنافسياً مع مستقبل H_2 الهيستامينية في الغشاء الجانبي القاعدي للخلية الجدارية. تقوم هذه المناهضات بالإضافة لتثبيطها إطلاق الحمض المعدى من الهيستامين بتثبيط الإفراز الحمضي بتواسط الأسيتيل كولين acetylcholine والغاسترين. يمكن التغلب على هذا التأثير المثبط، لاسيما عندما تكون مستويات الغاسترين عالية، كما يحدث بعد الأكل. إضافة لذلك فقد يتطور التحمل tolerance، كنتيجة محتملة للتنظيم النازل down-regulation للمستقبلات. يرتبط التام القرحة الهضمية بمناهضات مستقبل H_2 بدرجة أفضل مع الكبت الليلي للإفراز الحمضي وغالباً ما تعطى هذه الأدوية كجرعة مسائية مفردة. أما المقرر المعتاد للتام القرحة فهو 8 أسابيع.

السيميتيدين Cimetidine

لقد كان السيميتيدين المناهض الأول لمستقبل H_2 الذي استعمل في الممارسة السريرية. يمتص بسرعة من السبيل المعدى المعوي ونصف عمره البلازمي حوالي ساعتين.

التأثيرات الضائرة Adverse effects والتأثيرات تُعد قليلة بالاستعمال القصير الأمد. وتتضمن الشكاوى الصغيرة الصداع الدوخة، الإمساك، الإسهال، الإرهاق والألم العضلي. قد يحدث بطء قلبي وعيوب في التوصيل القلبي. إن السيميتيدين مضاد أندروجيني ضعيف، وقد يسبب تثدي عند الرجل وحلل الوظيفة الجنسية عند الذكور. قد يسبب عند المسنين بصفة خاصة، اضطراباً في الجهاز العصبي المركزي يتضمن النوم، التخليط، الهلأوس. يثبط السيميتيدين السيتوكروم P450 ولاسيما CYP 1A2 CYP 3A4، ثمة احتمال لزيادة أي أثر للأدوية ذات النسب العلاجي المنخفض التي تتعطل بهذه النظائر الإنزيمية، مثل الوارفارين، الفينيتوين، الليدوكاين، البروبرانولول، الفلورويوراسيل

بالتأكيد غير ممكن، بالاستعمال القصير الأمد، مثلاً حتى 8 أسابيع.

ثمّة أمورٌ نظرية أخرى ذات علاقة بإنقاص امتصاص الفيتامين B₁₂ وازدياد الاستعداد للعدوى المعدية المعوية نتيجة لنقص الهيدروكلورية الجديدة. لا يوجد مع ذلك بينة حقيقية بأنها مشكلة سريرية.

تستعمل مثبطات مضخة البروتون على نحو واسع وإن التأثيرات الضائرة المحتملة الناجمة عن التعرض المديد جداً، مثل الأعراض المقاومة من الجزر المعدي المريضي، لم تعرف على الرغم من ذلك.

استعملت سابقاً الأدوية المضادة للمسكارين، مثل البيرينزيبين pirenzepine، لكبت الإفراز الحمضي، ولقد تركت الآن.

تعزيز مقاومة المخاطية

Enhancing mucosal resistance

يمكن أن تزيد الأدوية مقاومة المخاطية بوساطة:

- تحصين قاعدة القرحة الهضمية (خلايا البزومت، السكرافات).
- تحصين الخلية (ميزوبروستول).

Bismuth chelate خلاصة البزومت

كان يُعتقد أصلاً بأن تحت سيترات البزومت bismuth subcitrate، ثلاثي البوتاسيوم ثنائي سيترات البزومت، (De-Nol) تعمل على نحو رئيسي كخالب مع بروتين في قاعدة القرحة لتكون غلالة coating تحمي القرحة من التأثيرات الضائرة للحمض، البيسين والصفراء. لذا وجد بأن خلاصة البزومت لها فعل ذو قيمة إضافية يتجلى بالنشاط المضاد للملوّية البوابية *Helicobacter pylori*، ولاسيما عند توليفها مع مضاد المكروبات (راجع أدناه).

تستعمل خلاصة البزومت من أجل القرحة المعدية والقرحة الإثنا عشرية الحميدة وتمتلك نجاعة علاجية تكافئ تقريباً مُناهضات مُستقبلة H₂ الهيستامينية. تبقى القرحات ملثمة بخلاصة البزومت لفترة أطول مما هي مُناهضات مُستقبلة H₂

هو طليعة دواء شائعة من مثبطات مضخة البروتون. يدخل الخلية الجدارية من الدم بالانتشار الأيوني nonionic لكن يصبح متأيناً في الوسط الحمضي حول القنيات الإفرازية، حيث تُحبس وتتركز. كثيراً ما ترتبط في هذا الشكل الأنواع التفاعلية الكيميائية مع مجموعات السلفهيدريل sulphydryl groups على الصوديوم والبوتاسيوم أتباز Na⁺/K⁺ ATPase. يسبب هذا التعطيل الإنزيمي اللاعكوس تثبيطاً عميقاً للإفراز الحمضي: تنقص جرعة 20 ميلي غرام مفردة 90% من إنتاج الحمض المعدي لأكثر من 24 ساعة. يتدرج degraded الأوميبرازول في باهاء منخفضة ويجب أن يعطى على شكل حبيبات مغطاة معوية enteric coated granules. يزداد التوافر المجموعي مع الجرعة ومع الزمن أيضاً نتيجة نقص تعطيل طليعة الدواء عندما تنقص حوضة المعدة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تتضمن الغثيان، الصداع، الإسهال، الإمساك والطفح ولكنها غير شائعة. ينبط الأوميبرازول عائلة 2C من جملة الستيوكروم P450، فنقص من استقلاب الوارفارين، الديازيبام، الكاربامازيبين والفيتوين، ويعزز فعل هذه الأدوية (لكن التثبيط أقل مما هو بالسيميتيدين).

يعتقد أن استعمالها المديد كأدوية قوية مضادة للإفراز قد يزيد اختطار التكوّن الورمي المعدي. وقد اقترحت آليات مختلفة. إذ عندما يكبت الإفراز الحمضي، يطلق الغاسترين كاستجابة استتبابية homeostatic طبيعية. وينبه الغاسترين نمو الظهارة المعدية، التي تتضمن الخلايا المعوية أليفة الكروم enterochromaffin cells التي يمكن أن تتحول إلى أورام سرطانية carcinoid tumours؛ تطور بعض الجرذان هذه الأورام بعد التعرض المطول للجرعات العالية من الأوميبرازول. كذلك فإن نقص الهيدروكلورية hypochlorhydria المطول يساند على استعمار المعدة بالجراثيم، التي تمتلك احتمال تحول النترات المبتلعة إلى نيتروزامين مُسرطنة carcinogenic nitrosamine. لم تقدم دراسات الترسّد surveillance studies حتى الآن بينة على أن هذا الخطر حقيقي، وهو

ميزوبروستول Misoprostol

تسهم البروستاغلانينات الداخلية المنشأ على نحو هام بكمال integrity مخاطية المعدة والأمعاء من خلال عدد من الآليات ذات العلاقة (راجع الفصل 15). إن الميزوبروستول هو مضاهي تخليقي للبروستاغلاندين E_1 الذي يُحصّن ضد تشكّل القرحة المعدية والإثنا عشرية عند المرضى الذين يأخذون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs، بهذه الآليات "المُحصّنة للخلية" cytoprotective mechanisms المفترضة (راجع أدناه). يُكثّم هذا الدواء القرحة المعدية والإثنا عشرية غير المرتبطة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، لكن يبدو أن الآلية هنا ذات علاقة بالخصائص المضادة للإفراز بدلاً من الفعل المُحصّن للخلية.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يُعد حدوث الإسهال والألم البطني العابر المرتبط بالجرعة شائعاً. قد تعاني النساء من اضطرابات نسائية مثل التقيع المهلي وغُسرة الطمث؛ يمنع استعمال هذا الدواء في الحمل أو عند النساء اللواتي يخططن ليصبحن حوامل، فقد تكون نواتج الحمل مجهضة. تلجأ النساء في الواقع لاستعمال الميزوبروستول (اللامحدود) كمجھض في أجزاء من العالم الذي تكون فيه خدمة احتياجات منع الحمل صعبة¹.

استخدمت سابقاً مشتقات العرقسوس *Liquorice derivatives* (كريئوكسولون carbenoxolone) وخلاصة العرقسوس، من أجل القرحة الهضمية وقد تركت الآن.

استئصال الملوية البوابية

HELICOBACTER PYLORI ERADICATION

يشاهد استعمار المعدة بالملوية البوابية عملياً عند جميع المصابين بالقرحة الإثنا عشرية وحوالي 70 - 80% من المصابين بالقرحة المعدية²؛ لا يشاهد هذا الترابط الوثيق في القرحة

الهستامينية، وربما يتعلق هذا بقدرتها وليس لعلاقة الأخير باستئصال الملوية البوابية *Helicobacter pylori*.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تسبب خلابة البزُموت، لا سيما التركيب السائلة منها تَسوّد اللسان darkens of the tongue، الأسنان والبراز؛ وتقل فرصة هذا التأثير بالأقراص، التي تكون أكثر قبولاً بسبب ذلك. ثمة امتصاص مجموعي قليل للبزُموت من المستحضر الخالب، لكن يفرغ البزُموت من الكلية لذا يجب الحذر باحتتاب إعطائه عند المصابين باختلال وظيفة الكلية. يستمر الإطراح البولي لعدة أشهر بعد إيقاف استعماله.

السكرالفات Sucralfate

هو معقد ملحي من سلفات السكروز وهيدروكسيد الألومنيوم. يطلق جزء الألومنيوم aluminium moiety في البيئة الحمضية للمعدة، بحيث يتطور إلى مركب ذو شحنة سلبية قوية ويرتبط مع جزيئات البروتين المشحونة إيجابياً التي تُرشح transude من المخاطية المتضررة. فتكون النتيجة عجيبة لزجة تلتصق انتقائياً وتُحصن قاعدة القرحة. يرتبط أيضاً مع البيسين والأحماض الصفراوية ويعطلهما. يمتلك السكرالفات قدرة مُستعِدلة للحمض مهمة، مما يشرح سبب عدم فعاليته في الداء الجزري المعدي المريئي (راجع أدناه). تساوي نجاعته العلاجية في الشام القرحة المعدية والإثنا عشرية نجاعة مُناهضات مُستقبلة H_2 الهستامينية تقريباً.

التأثيرات الضائرة Adverse effects قد يسبب السكرالفات إمساكاً وما عدا ذلك فهو جيد التحمل. قد يرتفع تركيز الألومنيوم في البلازما ولكن يبدو أن هذه المشكلة فقط بالاستعمال المديد عند المصابين باليوريميا uraemic، لاسيما هؤلاء الذين يخضعون للديال dialysis. لما كان الدواء فعالاً فقط في الحالات الحمضية، فيجب عدم أخذ مضاد الحموضة لمدة 30 دقيقة قبل جرعة السكرالفات أو بعدها. قد تتداخل السكرالفات على مستوى الامتصاص عند إعطائها المشترك مع السيروفلوكساسين، الثيوفيلين، الديجوكسين، الفينيتوين phenytoin والأميتريبتيلين amitriptyline، من خلال ترابطه الناجم عن شحنته السلبية القوية.

¹ Gonzales C H et al 1998 Lancet 351: 1624-1627

² First reported by B Marshall and R Warren (Lancet 1983 I: 1273-1274 and 1273). رجبت الجمعية مبدئياً مع الانتشار الواسع

لعدم التصديق والعداء. ذكر وارن Warren في تقريره: "كنت أعمل في الباثولوجيا من يوم لآخر. كنت أحب البحث عن الأشياء الطريفة، رأيت شيئاً طريفاً، بدأت أتساءل". لقد رأى في خزعة المعدة "العديد من الجراثيم

معالجة عدوى الملوية البوابية

TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

ينتج عن الاستئصال الناجح للملوية البوابية هدأة مديدة long-term remission للقرحة بسبب انخفاض معدلات عودة العدوى، ولاسيما في الباحات التوطنية endemicity المنخفضة. يتحسس الكائن الحي للميترونيدازول -metronidazole، الأموكسيسيلين amoxicillin، الكلاريتروميسين clarithromycin، التتراسيكلين tetracycline وأملاح البزموت bismuth salts، لكن يصعب استئصالها بسبب توضعها تحت الطبقة المخاطية. لقد اقترح العديد من التدابير لكن نجاعتها لم تكن تزيد عن 80 - 90% (راجع الجدول 1.11). إن المعالجة بدواء أو دوائين غير فعالة إنما تتضمن التدابير العلاجية الحالية ثلاثة أدوية أو أربعة. قد تزداد نجاعة مضادات الميكروبات antimicrobials كثيراً من خلال تحصيل المخاطية بـمُنبط مضخة البروتون، الرانيتيدين أو سترات البزموت (في الحالة الأخيرة، بالإضافة لفعله المضاد للميكروبات). يُعد من الأهمية أن تكون المعالجة قصيرة، بسيطة وسائغة حيث قد تشجع على المطاوعة، لأن فشل إتمام المساق العلاجي يشجع على مقاومة مضاد الميكروبات. إن التدابير التي تحتوي مركبات البزموت كحاصنة protectant وحيدة للمخاطية أقل شعبية بسبب اكتناف إعطاء الجرعة أربع مرات يومياً وتكون غير سائغة لبعض المرضى. تتضمن التدابير العلاجية الفعالة ما يلي:

- مُنبط مضخة البروتون أو سترات رانيتيدين البزموت³ (مثل رانيتيدين بزموتريكس) مرتين باليوم + كلاريتروميسين 500 ميلي غرام مرتين باليوم + أموكسيسيلين 1000 ميلي غرام مرتين باليوم لمدة سبعة أيام.

- مُنبط مضخة البروتون أو سترات الرانيتيدين بزموت مرتين يومياً + كلاريتروميسين 500 ميلي غرام مرتين باليوم + ميترونيدازول 400 ميلي غرام مرتين باليوم لمدة سبعة أيام.

تُعد المقاومة للميترونيدازول مشكلة خاصة، يصل انتشارها إلى حوالي 80% في بعض البلدان، ولا سيما في البلدان

المصحوبة بمضاعفات المعالجة بمضادات الالتهاب اللاستيريديدية. في المرضى المصابين بالقرحة الإثنا عشرية ثمة ترابط مع التهاب المعدة الغاري antral بينما يكون التهاب المعدة في القرحة أكثر انتشاراً في كافة أنحاء المعدة. لم يعرف كيف توهب الملوية البوابية للتقرح الهضمي، لكن ترتبط العدوى المزمنة بهذا الكائن الحي الذي يتوطد ضمن الطبقة المخاطية وتحتها، مع فرط غاسترين الدم hypergastrinemia وفرط الحموضة. قد ينجم فرط غاسترين الدم من نقص إنتاج السوماتوستاتين الغاري، الذي يبطئ تشكل الغاسترين. أن تشكل الأمونيا بوساطة يورياز الملوية البوابية قد يلعب أيضاً دوراً في ذلك. يوجد في التهاب المعدة الشامل تناقص في كتلة الخلية الجدارية ونقص في إفراز الحَمَض. يصاب جميع المرضى الذين لديهم استعمار بالملوية البوابية بالتهاب المعدة، بينما يصاب فقط 25% منهم بالقرحات والآفات الأخرى وقد تكون عوامل المضيف هامة.

تتضمن التأثيرات المحتملة الأخرى للعدوى المديدة بالملوية البوابية السرطانة المعدية والمفومة، لاسيما في النمط MALT (النسيج اللمفاوي المتربط بالمخاطية Mucosa Associated Lymphoid Tissue). قد يؤدي استئصال الكائن الحي organism هذا لبراء resolution الورم الأخير.

يمكن كشف الملوية البوابية هيستولوجياً من الخزعات البوابية التي يُحصل عليها إما بتنظير المعدة، أو بأسلوب كيميائي حيوي. يُحصن نموذج خزعة التنظير الداخلي endoscopic biopsy specimen في اختبار CLO في مُستَبْت يحتوي على اليوريا وعلى مُشعر يبدل اللون إذا أُنتجت الأمونيا. إن مثبطات مضخة البروتون ومركبات البزموت تكبت الملوية البوابية ولكن لا تستأصلها، وقد تكون النتائج إيجابية كاذبة إذا نفذت أي من هذه الاختبارات خلال شهر من أخذ هذه الأدوية.

بتماس قريب من سطح الظهارة... يبدو أنها تنمو على نحو نشيط وليس تلوث". وهنا بدأت قصة الملوية البوابية (Lancet 2001 345: 694) helicobacter.

³ مركب من الرانيتيدين مع البزموت والسيترات يطلق الرانيتيدين والبزموت.

مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية والمعدة

NSAIDs and the Stomach

تكتب سنوياً حوالي 500 مليون وصفة من مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية في المملكة المتحدة، ويصاب حوالي 10 - 15% من المرضى بَعُسرة الهَضْم عندما يتناولون هذه الأدوية. تتطور التآكلات erosions المعدية عند 80%، لكنها تكون محدودة ذاتياً. تحدث القرحات المعدية والإثنا عشرية عند حوالي 1 - 5%. يزداد الوقوع على نحو حاد مع العمر عند الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً، ويتضاعف اختطار القرحات ومضاعفاتها عند المرضى فوق عمر 75 عاماً وعند المصابين بفشل قلبي أو لديهم تاريخ تفرح هضمي أو نزف. قد يكون الإيبوبروفين ibuprofen أقل احتمالاً في إحداث هذه المشاكل من باقي مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية.

آلية سمية المخاطية المعدية

MECHANISM OF GASTRIC MUCOSAL TOXICITY

يمارس الأسبرين ومُضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأخرى تأثيراً مضاداً للالتهاب من خلال تثبيط إنزيم السيكلوأكسجيناز (COX) (راجع الفصل 15). يتجلى هذا الإنزيم بشكلين متماثلين. يُكْتَفَى COX-1 في تشكّل البروستاغلاندينات، التي تُحصن مخاطية المعدة، بينما COX-2 يُحرّض استجابة للمنبهات الالتهابية ويُكْتَفَى في تشكّل السيوكينات الضارة للخلية. تثبط معظم مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية كلا الشكلين المتماثلين لذلك فإن التأثير المضاد للالتهاب النافع يتعادل مع احتمال إصابة مخاطية المعدة الناجم عن نفاذ depletion البروستاغلاندينات. يؤدي ذلك إلى تأثيرات مؤذية تتضمن تناقص الجريان الدموي للمخاطية وتناقص السعة المفرزة المُحصّنة protective للمخاط وأيون البيكربونات. إن الأسبرين فعول potent ولا سيما في هذا الجانب، ربما ينتج ذلك عن حقيقة تثبيطه المتعذر العكس

الأفريقية جنوب الصحراء sub-Saharan Africa. قد يعكس ذلك الاستعمال الزائد extensive use لمُضاد الميكروبات من أجل العدوى الحوضية والعدوى الأخرى، والتي تكون أكثر شيوعاً عند النساء. إن المقاومة للكلاريثروميين أقل شيوعاً ولكن قد تصل حتى 10 - 15% في بعض المجتمعات. ليس من الضروري عادة تحقيق استئصال ناجح ما لم تستمر الأعراض عند المريض. يكون اختبار نَفَس اليوريا⁴ urea breath test مفيداً كطريقة غير باضعة في مثل هذه الظروف. إن التدابير المُضادة للميكروبات المستعملة في استئصال الملوية البوابية لا تخلو من اختطار حدوث حالات من التهاب القولون (الغشائي الكاذب) المترابط مع المضاد الحيوي.

ملاحظة تحذيرية A cautionary Note. تُكتسب العدوى بالملوية البوابية في الطفولة المبكرة، من المحتمل من خلال الطريق الفموي - البرازي. إن الحكمة الشائعة التي تقول أن "الملوية البوابية الجيدة هي الملوية البوابية الميتة" قد لُفِطت باحتمالية أن ينجز الكائن الحي (أعلى الأقل غميطات معينة منه) وظيفة مفيدة. يستند هذا المنظر على البيئة بأن أعراض الجزر المعدية المريثي قد تسوء أحياناً، وبأن الاستجابة قد تتناقص تجاه مثبطات مضخة البروتون، بعد استئصال الملوية البوابية. يتزايد القلق كثيراً مع ازدياد وقوع السرطانة في الموصل junction المعدية المريثي الذي يرتبط وبائياً مع تناقص انتشار العدوى بالملوية البوابية.

الخلاصة In summary، تُعد المعالجة الاستئصالية للملوية

البوابية:

- مُسْتَطَبَة في الفَرْحَة المعدية والإثنا عشرية غير المُترابطة مع استعمال مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAID، واللمفومة المعدية (ولا سيما لمفومة MALT)،
- غير مُسْتَطَبَة في التهاب المريء الجزري، و
- ذات قيمة ملتبسة في عُسرة الهَضْم اللائقُرَحِيّة nonulcer dyspepsia بعد اكتشافها العارض، ومن أجل إتقاء سرطان

⁴ يقيس اختبار نَفَس اليوريا نثائي أكسيد الكربون CO₂ الموسوم شعاعياً في هواء الزفير بعد ابتلاع اليوريا الموسومة، باستثمار حقيقة أن الكائنات الحية تنتج اليورياز Urease وتستطيع تحويل اليوريا إلى الأمونيا.

الوقاية من القرحة الهضمية المحدثه بمضادات

الالتهاب اللاستيرويدي

PREVENTION OF NSAID-INDUCED PEPTIC ULCERS

إن هذا الأمر يتعلق بصفة خاصة بالمسنين وبمرضى آخرين ذوي الاختطار المرتفع (راجع أعلاه). ينقص الميزوبروستول misoprostol وهو بروستاغلاندين تخليقي بجرعة 800 مكرو غرام يومياً مقسمة على 2 - 4 جرعات من وقوع التقرح المعدي والإثنا عشري ومضاعفاته بحوالي 40% عندما يعطى بالمشاركة مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدي. يحد الألم البطني والإسهال من استعماله؛ ينقص تصنيف الجرعة halving the dose من وقوع التأثيرات الضائرة، على حساب نقص التأثير المحصن protective. كذلك تعد مثبطات مضخة البروتون، في الجرعات المحدثه للالتام، شبيهة في نجاعتها للجرعات العالية من الميزوبروستول. تعرض مناهضات مستقبلية H_2 بعض التخصيص ضد قرحة الإثنا عشري ولكن ليس ضد القرحة المعدية.

ما زالت البيئة على أن استئصال الملوية البوابية هي ذات منفعة مثاراً للجدل.

التثبيط الانتقائي Selective inhibition لانزيم COX-2 له غرض الحفاظ على النشاط المضاد للالتهاب مع تجنب سمية مخاطية المعدة. يختلف الروفيكوكسيب Rofecoxib، السيليكوكسيب Celecoxib وميلوكسيام meloxicam في انتقائيتهم لانزيم COX-2. يشابه وقوع القرحة الهضمية ومضاعفاتها بالروفيكوكسيب مع ما يشاهد عند الإعطاء المشترك لمثبطات مضخة البروتون مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدي NSAIDs اللاتنقائية. يبقى بروفيل profile التأثير الضائر لهذه الأدوية كاملاً حتى يتم تقييمه.

داء الجزر المعدي المريئي

Gastro-oesophageal reflux disease (GORD)

يحدث الجزر المريئي عند كل شخص غالباً ولكن تتطور المشكلة فقط عندما تتكرر التروب، مع تعرض مخاطية المريء

للانزيم COX، على خلاف مضادات الالتهاب اللاستيرويدي الأخرى التي تثبط على نحو قابل للعكس ومعتمد على التركيز. يمكن أن يكون النزف المعدي المعوي هو مضاعفة لاستعمال جرعة منخفضة من الأسبرين.

إن مضادات الالتهاب اللاستيرويدي هي أحماض عضوية ضعيفة ويكون الوسط الحمضي للمعدة ميسراً لانتشارها اللاأيوني nonionic في الخلايا المخاطية المعدية. يسبب الباء pH المتعادل داخل الخلية تأين الأدوية وتراكبها في المخاطية بسبب عجزها عن الانتشار إلى خارج الخلية وهي بهذا الشكل. يختلف النابومتون nabumetone عن باقي مضادات الالتهاب اللاستيرويدي بأنه غير حمضي nonacidic، ولذا فهو لا يتركز بشدة في مخاطية المعدة، وهذا يفسر جزئياً كون هذا الدواء أقل نزعة tendency لإحداث التقرح الهضمي.

معالجة القرحة الهضمية المحدثه بمضادات الالتهاب اللاستيرويدي

TREATMENT OF NSAID-INDUCED PEPTIC ULCERS

سوف يسمح سحب مضادات الالتهاب اللاستيرويدي NSAIDs وكبت الحمض باستعمال جرعات معيارية من الأدوية المضادة للإفراز بحدوث براء فوري لهذه القرحة، بحيث لن تنكس القرحة ما لم يُستأنف استعمال هذه الأدوية. توصف مضادات الالتهاب اللاستيرويدي NSAIDs للعديد من المرضى بأسلوب غير ملائم، إذ يمكن السيطرة على أعراضهم بالباراسيتامول أو بمعالجة موضعية. قد يساعد تطبيق الكريمات الموضعية من مضادات الالتهاب اللاستيرويدي NSAID فوق المفصل المصاب، لكن القرحة الهضمية قد تكون من مضاعفات المعالجة بمضادات الالتهاب اللاستيرويدي NSAIDs المعطاة على شكل تحاميل مستقيمية rectal. يمكن لطليعة الدواء مثل سولينداك sulindac، الذي يستقلب لمشتقات مضادة للالتهاب، أن تسبب قرحة.

للحمض والبسین على نحو مديد. تتضمن العوامل المساهمة في
بأُولُوْجِيَّةِ الْجَزَرِ pathological reflux ما يلي:

- قصور المصرة المعدية المريئية.
- تأخر تصفية المريء للحمض.
- تأخر تفريغ المعدة.

تعدُّ حُرْقَةُ الْفُؤَادِ heartburn العرض الشائع، ويعاني
15% تقريباً من السكان الغربيين من ذلك بانتظام. يصاب ما
يقارب 50% بالتهاب المريء، لا ترتبط وحامة المرض مع
الأعراض. تتضمن المضاعفات الرئيسية الأخرى النزف الحاد
أو المزمن، التضيق المريئي وحؤول باريت Barrett's meta-
plasia، الذي يحمل اختطراً زائداً لسرطانة المريء. لا توجد
بينة على أن المُلَوِّية البَوَّابية تُكثِّفُ إِمْرَاضَ pathogenesis
الْجَزَرِ المعدية المريئية.

التدبير العلاجي للجزر المعدية المريئية

MANAGEMENT OF GORD

يجب أن يُنصح المريض بتخفيف وزنه، إذا كان ذلك
ملائماً له، وينصح المدخنون أن يتركوا التدخين، لأن
النيكوتين يرخي المصرة المعدية المريئية. يساعد رفع رأس
السريـر بحوالي 15 - 20 سم بإنقاص الجزر reflux الليلي. يجب
أن يُنصح المريض باجتناب الوجبات الثقيلة والأوضاع المؤهبة
للجزر (مثل الاضطجاع أو الانحناء خلال 3 ساعات من وجبة
الطعام). يجب اجتناب الأدوية التي تشجع على الجزر إن
أمكن، مثل الأدوية ذات النشاط المضاد للسكارين (مُضادات
الاكتئاب الثلاثية الحلقات)، ومرخيات العضلات الملساء
(النترات ومُحصرات قناة الكالسيوم) أو مركبات الثيوفيلين.

مُضادات الحُموضة Antacids تُساعد في التحكم
بأعراض الجزر الخفيف عندما تؤخذ بانتظام بعد الوجبات مع
جرعات إضافية عند الحاجة. تفيد مستحضرات مُضادات
الحُموضة المشتركة مع الأَلِجِنَات alginate بصفة خاصة: لأن
الأَلِجِنَات تنتج هلاماً عائمة لزجة تحصر الجزر reflux وتُقلِّل
المريء على نحو مُحَصَّن.

كبت الحُمض Acid suppression. تُعدُّ مُناهضات

antagonists مُسْتَقْبَلَةُ H_2 بجرعاتها الاعتيادية في التثام القَرَحَ
مفيدة في التدبير العلاجي القصير الأمد في معالجة التهاب
المريء الخفيف ولكنها أقل فعالية في المعالجات المديدة والصائنة
وستحدث الهدأة لدى ثلث المرضى فقط. إن مثبطات مِضَخَّة
البروتون الآن هي أكثر الأدوية فعالية. إذ تفرج الجرعات
الاعتيادية المحدثة للتثام القَرَحَ أعراض الجزر بسرعة وتحدث
التثام التهاب المريء عند معظم المرضى. قد يحتاج أحياناً
للجرعات العالية، ولاسيما من أجل المعالجة الصائنة. سوف
يبقى أكثر من ثلاثة أرباع المرضى بحالة هدأة بعد 12 شهراً
من المعالجة بمثبط مِضَخَّة البروتون.

الأدوية المؤيدة للحركية Pro-kinetic drugs. يمكن أن
تقوم المركبات المضادة للدوبامين مثل التيوكلوبراميد
ودومبيريدون بتلطيف أعراض داء الجزر المعدية المريئية بزيادة
توتر المصرة المعدية المريئية وتنبيه إفراغ المعدة (تُعد هذه الأفعال
إضافية إلى فعلها المركزي المضاد للقيء antiemetics، راجع
أدناه).

أساليب المعالجة Approaches to treatment. تُكثِّفُ
"خطوات البدء" بتعديل أسلوب الحياة (كما سبق) وإعطاء
مُضاد الحُموضة، والترقي عند الضرورة إلى مُناهض مُسْتَقْبَلَةُ
 H_2 والأدوية المؤيدة للحركية، ويستخدم مثبط مِضَخَّة
البروتون فقط عند هؤلاء الذين يفشلون بالاستجابة إلى
التدابير الأقل قوة. يدعو الأسلوب النقيض ("step down")
إلى التحكم السريع بالأعراض بمثبط مِضَخَّة البروتون ويلي
ذلك استبداله بمعالجات فَعُولَةٌ potent بدرجة أقل، حيث تعابر
مقابل الأعراض. توحى البينة بأن الأسلوب الأخير قد يكون
ذو تَكَلْفَةٍ فَعْلِيَّةٍ more cost-effective أكثر.

حالات مريئية أخرى

Other oesophageal conditions

قد يُساعد التشنج المريئي المنتشر بالإيزوسوريديد ثنائي
النترات isosorbide dinitrate 5 ميلي غرام تحت اللسان أو
10 ميلي غرام فمويّاً أو النيفيديبين nifedipine 10 ميلي غرام
تحت اللسان أو بِلْماً.

تَعَدُّ الارتخاء *Achalasia*، الذي يوجد فيه فشل في ارتخاء المصرة المريئية السفلية، قد يفرج بالتوسيع بالبالون *balloon dilatation* أو حقن ذيفان الوشيقيّة *botulinum toxin* في الموصل المعدّي المريئي.

عُسرة الهَضْم اللائَقْرُحِيَّة NONULCER DYSPEPSIA

يوجد لدى العديد من المصابين بعُسرة الهَضْم اللائَقْرُحِيَّة شذوذ في التفريغ المعدّي وازدياد إدراك الألم في السبيل المعدّي المعوي، مما يوحي بأن الحالة جزء من طيف مُتَلَاَزِمَةُ القولون المُتَهَيِّج *irritable bowel syndrome* (راجع الفصل 32). قد يتحسن المصابون بألم شرسوفي مسيطر أو بأعراض جَزَرِيَّة *reflux symptoms* يتناول مضادات الحَمْوَضَة البسيطة عند الحاجة. قد تتطلب الأعراض الأَوْخَم أدوية مضادة للإفراز، لا سيّما مثبط مِضَخَّة البروتون، مع أن معدل الاستجابة أقل بحوالي (40 - 50%) مما هو عند المصابين بمرضيات موثقة. عندما يكون العرض الرئيسي هو التَطَبُّل *bloating*، يفضل إعطاء عامل مؤيد للحركية (ميتركلوبراميد أو الدومبيريدون، راجع ما سبق).

قد ينتفع المصابون بانتفاخ البطن من مواد طارِدَات الأَرْيَاح *carminatives* التي تساعد في إخراج الغازات من المَعِدَّة والأَمْعَاء. من الأمثلة: ثنائي الميثيكون *dimethicone*، والتنعن الفلفلي *peppermint*، والشبث *dill*، والأنيسون *anise*، والأعشاب الأخرى التي يشيع أن تتضمن المُسَكِرَات *liqueurs* (والمحاليل اللاكحولية) من أجل الرضع. ليست هذه المشكلة جديدة. إذ إن كلوديوس *Claudius* إمبراطور الرومان (10 - 54 قبل الميلاد) خطط لمرسوم شرعي لإطلاق الغاز من الشرج على المنضدة على نحو صامت أو ضوضائي بعد سماعه عن رجل بسيط عرض صحته للخطر بمحاولة لتقييد نفسه.

تؤخذ المواد المرّة *Bitters* قبل الوجبات لتحسين الشهية. لم تستقص هذه المواد علمياً. وهي تتضمن الجنطيان *gentian*، جوز القيء *nux vomica* والكينين *quinine*. يمكن أن توجد هذه المستحضرات في كتيبات الوصفات *formularies* وفي

خمر النجارين (Campari، Dubonnet).

لا توجد فروق هامة إحصائياً *significantly* في وقوع *incidence* الاستعمار بالملوئية البَوَّابَة عند المصابين بعُسرة الهَضْم اللائَقْرُحِيَّة مقارنة مع عامة السكان ويقدم استئصال هذا الكائن الحي، في أفضل الحالات، تحسناً عرضياً مطولاً عند ربع المرضى (وهذه نسبة شبيهة بالاستجابة للثقل *placebo* في هذه الحالة).

القيء Vomiting

إذا عجزنا عن نزع السبب الفوري للقيء، فيمكن الوقاية منه، أو كبحه بالأدوية على أقل تقدير. قلّما درست فارماكولوجية القيء حتى الحرب العالمية 1939 - 1945، عندما بلغ داء الحركة *motion sickness* أهمية عسكرية كإعاقة محتملة للنزول إلى اليابسة من البحر اصطنعت لمواجهة المقاومة. لذلك قامت السلطات العسكرية البريطانية ومجلس البحوث الطبية *MRC* بتنظيم استقصاء حول ذلك. أرسل 70 جندياً إلى البحر في سفن صغيرة، كان الطقس قاسياً بدرجة كافية، جرى إعطاؤهم الأقراص الدوائية أو الأقراص الوهمية *dummy* مراراً وتكراراً وجرّت معاناة الأنواء لاكتشاف عدم المطاوعة. عادت السفن إلى اليابسة حيث أصيب أكثر من 40% من الجنود بالقيء. "تمتع الرجال برحلاتهم إجمالاً؛ اعتقد بعضهم، بأن الأقراص أعطيت لهم لجعلهم يصابون بالاستفراغ" واعتقد بعضهم الآخر بحزم بنجاعة الأقراص الوهمية. استنتج من الأدوية المُخَبِّرَة، بأن الهوسين *hyosine* (0.6 ميلي غرام أو 1.2 ميلي غرام) كان أكثرها فعالية⁵.

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

يحدث القيء المفيد كآلية مُحَصَّنَة للتخلص من المواد الضارة أو المهيجة من السبيل المعدّي المعوي العلوي. يضبط فعل القيء من قبل مركز القيء الموجود بالْبَصَلَة *medulla*. يتوضع بالقرب منه مراكز حشوية، تتضمن مركز التنفس،

⁵ Holling H E et al 1944 Lancet 1: 127

الإلغاب والتحكم الوعائي، مما يزيد من الأحاسيس البادية prodromal للقيء. تُعد هذه المراكز غير منعزلة تشريحياً لكنها تولف شبكات مترابطة مع النوى في السبيل المفرد. إن مركز القيء لا يتبدى القيء، لكنه ينسق فعل القيء باستقباله منبهات من مصادر مختلفة، على خاص من:

- منطقة زناد المستقبلات الكيميائية (CTZ)، هي باحة قرية ذات تحسس بارز نحو فعل الأدوية والمواد الكيميائية الأخرى.

• الجهاز الدهليزي vestibular.

- المحيط، مثل تمدد المعى أو تمجها، احتشاء عضل القلب، الحصة الصفراوية أو الكلوية.
- المراكز القشرية.

يحتوي مركز القيء ونواة السبيل المفرد tractus solitarius العديد من المستقبلات المسكارينية كولينية الفعل musc- arinic cholinergic والهيستامينية H_1 ، وتعد منطقة الزناد المستقبلات الكيميائية CTZ غنية بمستقبلات D_2 الدوبامينية؛ تُعد الأدوية التي تحصر هذه المستقبلات فعالة كمضادة للقيء. يبقى الدور الدقيق وموضع مستقبلات $5-HT_3$ (أوندانيسيترون، راجع أدناه) في علاقته مع القيء غير محددتين ولكن قد يكتنف ذلك آلية مركزية ومحيطية.

الأدوية المضادة للقيء ANTIEMESIS DRUGS

يمكن أن تصنف بحسب ما يُظهرها (الجدول 1.31).

تمتلك الأدوية المضادة للقيء التي تؤثر على مركز القيء فعلاً مضاداً للمسكارين (طرزها الرئيسي) وفعلاً مضاداً للهيستامين (هيوسين، بروميثازين)؛ تلطف هذه الأدوية القيء الناجم عن أي سبب. على نحو متباين، تُعد الأدوية التي تفعل في منطقة زناد المستقبلات الكيميائية CTZ (هالوبريدول، أوندانيسيترون) فعالة فقط بالقيء الذي يتواسط تنبيه المستقبلات الكيميائية (بالمورفين، الديجوكسين، الأدوية السامة للخلايا الورمية، اليوريمي). تفعل الأدوية الأكثر نجاعة efficacious على أكثر من مقر (الجدول 1.31).

وصفت الأدوية المضادة للمسكارين (التي تتضمن تلك

المصنفة أولاً كمناهضات مستقبلات H_1 الهيستامينية) في الفصل 21 و29. ربما تفعل الأدوية ذات النشاط المضاد للمسكارين مركزياً وفي السبيل المعدي المعوي. يُدين الفينوثيازين والبيروثينون بنجاعتها المضادة للقيء إلى حصار المستقبلات الدوبامينية D_2 ولكنهما يدخلان الدماغ بسهولة وربما ينتجان تأثيرات خارج السبيل الهرمي غير مرغوبة بحصار المستقبلات D_2 في العقدة القاعدية؛ يمتلك العديد منها تأثيرات مضادة للمسكارين.

الجدول 1.31: تصنيف الأدوية المضادة للقيء.	
الدواء	مقر الفعل \ التعليق
مناهضات مستقبلات D_2 الدوبامين	
دومبيريدون Domperdone	CTZ والمعى gut
ميثوكلوبراميد metoclopramide	CTZ والمعى gut
هالوبريدول Haloperidol	CTZ
فينوثيازينات: مثل phenothiazines	CTZ ومركز القيء
كلوربرومازين chlorpromazine	
بروكلوربيرازين prochlorperazine	
ثيethylperazine thiethylperazine	
مناهضات مستقبلات $5HT_3$	
أوندانيسيترون Ondansetron	CTZ والمعى gut
غرانيسترون Granisetron	
تروبيسترون Tropisetron	
الأدوية المضادة للمسكارين	
الهيوسين hyosine وأدوية أخرى	مركز القيء والمعى
مصنفة أيضاً كمناهضة لمستقبلات الهيستامين H_1	
مثل cyclizine، السيكليزين	
البروميثازين Promethazine	
الديمينهيدرينات dimenhydrinate	
عوامل أخرى	
كورتيكوستيرويدات (ديكساميثازون)	المعى (القيء الناجم عن الأدوية السامة للخلايا)
ميثيل بريديدينزولون	
كانابينويد (نابيلون)	
بنزوديازيبين (لورازيبام)	

ميثوكلوبراميد Metoclopramide

يفعل الميثوكلوبراميد مركزياً بحصر مستقبلات D_2

الكيميائية CTZ في حالة العمل خارج الحائل barrier، مما يقلل من التأثيرات الضائرة في الجهاز العصبي المركزي. يستعمل الدومبيريدون في معالجة الغثيان والقيء المترابط باضطرابات معدية معوية ومع المعالجة الدوائية السامة للخلايا والمعالجات الدوائية الأخرى. قد يفيد أيضاً في التدبير العلاجي للتطبل bloating عند مرضى المصابين بعُسرة الهضم اللائقُرَجِيَّة (راجع أعلاه). قد يسبب تشدي الرجل وثر اللبن.

أوندانسيرون Ondansetron هو مُناهض انتقائي مُسْتَقْبَلَة 5-HT₃. يبدو أن الأدوية التي تمتلك هذا النشاط فعالة جداً ضد الغثيان والقيء المحرض بالعوامل السامة للخلايا والمُعالِجَة الإشعاعِيَّة. توحى البيانات بأن المعالجة المُضادَّة للسرطان تطلق السيروتونين (5-HT) من الخلايا المعوية الأليفة الكروم من مخاطية المعدة (حيث يُقيم أكثر من 80% من سيروتونين الجسم) الذي ينشط مُسْتَقْبَلَات نوعية في الأمعاء والجهاز العصبي المركزي فيسبب القيء⁶. لذا يكون الأوندانسيرون ذا فعل جزئي مركزي وجزئي محيطي. قد يعطى الأوندانسيرون حقناً وريدياً أو تسريباً قبل المعالجة الكيميائية للسرطان مباشرة (ولا سيما بالسيزبلاطين)، يتبع بإعطاء فموي حتى 5 أيام (عمره النصفى 5 ساعات). يبدو أن الدواء جيد التحمل ولكنه يسبب إمساكاً، صداعاً وشعوراً بالبيغ flushing في الرأس وفي الشرسوف. يُعد الفرانيسيترون شبهيان granisetron والتروبيسيترون tropisetron بالأوندانسيرون.

نابيلون Nabilone هو كانابينويد تخليقي synthetic cannabinoid وله خصائص شبيهة برباعي هيدروكانابينول tetrahydrocannabinol (المكون الفعّال للحشيش) الذي يمتلك فعلاً مُضاداً للقيء. يستعمل لتفريج الغثيان والقيء الناجم عن الأدوية السامة للخلايا. تتضمن تأثيراته الضائرة النيمومة somnolence، جفاف الفم، نقص الشهية، الدوخة، الشفق euphoria، الانزعاج، نقص ضغط الدم الوضعي، والتحليط والدهان. قد تتناقص هذه التأثيرات الضائرة

الدوبامينية في CTZ، ومحيطياً بتعزيز فعل الأسيتيل كولين في النهايات العصبية المسكارينية في الأمعاء. يرفع الميتوكلوبراميد التوتر في مصرة المريء السفلية، ويرخي الغار البوابي وقلنسوة الإثنا عشري ويزيد التمعج ويعمل على تفريغ الأمعاء العلوية. تستعمل الأفعال المحيطية لإفراغ المعدة قبل التحدير الإسعافي وفي المخاض. إذا أعطيت مادة أفيونية المفعول، فقد يفشل الميتوكلوبراميد بالتغلب على تثبيط الإفراغ المعدي المحرض بالأفيون ولذا يوجد اختطار حدوث القيء واستنشاق محتويات المعدة المتبقية. تُناهض التأثيرات المباشرة على الأمعاء بالأدوية المُضادَّة للمُسكارين. ينتهي فعل الميتوكلوبراميد بالاستقلاب الكبدي (عمره النصفى 4 ساعات).

الاستعمالات Uses. يستعمل الميتوكلوبراميد من أجل الغثيان والقيء المترابط مع الاضطرابات المعدية المعوية، ومع الأدوية السامة للخلايا والمعالجة الشعاعية. يُعد مضاداً فعالاً للقيء في الشقيقة ويستعمل كعامل مؤيد للحركة prokinetic (راجع أعلاه).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions هي مُميّزة لمُناهضات مُسْتَقْبَلَات الدوبامين وتتضمن خلل التوتر خارج السبيل الهرمي (صَعَر torticollis، تشنجات وجهية، ضَرْز trismus، نوب شُحوص البَصَر) التي تحدث على نحو شائع عند الأطفال والبالغين الفتيان، وعند الأشخاص الذين يتلقون مُناهضات مُسْتَقْبَلَة الدوبامين الأخرى، مثل أدوية الفينوثيازين phenothiazine. يُلغى الدواء المُضاد للمُسكارين، مثل البنزاتروين المعطى وريدياً هذا التفاعل بسرعة. قد يسبب الاستعمال المديد خلل الحركة المتأخر عند المسنين. ينبه الميتوكلوبراميد إطلاق البرولاكتين وقد يسبب التشدي عند الرجال ودرُ اللَّبَن lactation. قد يحدث أيضاً التملل والإسهال.

دومبيريدون Domperidone هو مُناهض انتقائي مُسْتَقْبَلَة D₂ الدوبامينية؛ لا يشبه الميتوكلوبراميد فهو لا يمتلك أثراً شبيهاً بالأسيتيل كولين. عمره النصفى 7 ساعات. لا ينفذ الدومبيريدون بسهولة عبر الحائل الدَمَوِيّ الدِّمَاغِيّ؛ لا يحد هذا من نجاحه العلاجية، إذ تكون منطقة الزناد للمُسْتَقْبَلَة

⁶ Cubeddu L X et al 1990 New England Journal of Medicine 322: 810

بالإعطاء المتزامن للبروكlorperazine معه.

معالجة الأشكال المختلفة من الداء

Treatment for various forms of sickness

داء الحركة MOTION SICKNESS

يمكن الوقاية بسهولة من داء الحركة أكثر من شفائه. فهو ينجم على نحو رئيسي من تنبيه مفرط للجهاز الدهليزي (ولا يحدث إذا خُرب التيه labyrinth). قد تسهم عوامل أخرى في حدوثه. إِنْصَارِيًا *visually*، يمكن أن يكون التحرك الأفقي أكثر إزعاجاً، كذلك الأحاسيس المخرضة بالعطالة التَّجَاذِيَّة gravitational inertia للمعدة المليئة عندما يقوم الجسم بحركة عمودية. وتُعد البيئه هامة، فيما لو كانت مغلقة أو كريهة الرائحة أو مفتوحة ونشيطة، فإن داء الحركة هو مسألة معاناة شائعة بين الأشخاص في البحر الهائج. العوامل النفسِيَّة psychological factors، التي تتضمن مشاهدة مصير أحد الرفاق، تُعد أيضاً هامة. يحدث تحمل الحركة عموماً على مدى أيام.

تتضمن الأدوية المستعملة في داء الحركة عوامل مضادة للمُسكارين مثل السيناريزين *cinmarizine*، السيكليزين *cyclizine*، الديمينهيدرينات، الهيوسين والبروميثازين.

للتوقية For prophylaxis يفضل أن يؤخذ مضاد القيء قبل ساعة واحدة من التعرض للحركة. يتوقع أن يُحصَن حوالي 70% عندما يعطى بجرعته الصحيحة وبالزمن الصحيح. عندما يبدأ داء الحركة، فقد يفشل إعطاء الأدوية فموياً، ويتطلب اعطاؤه بطريق العضل، تحت الجلد أو عن طريق المستقيم. قد يعطى الهيوسين على نحو بديل على شكل لطاخة جلدية، بذلك يجتنب الطريق المعوي. قد تكون الوقاية من الأعراض محتملة على حساب التأثيرات غير المرغوبة المزعجة أي: النعاس، جفاف الفم، وتغيم الرؤية.

القيء المحرض بالدواء

DRUG-INDUCED VOMITING

إذا لم يكن إنقاص الجرعة أو سحب الدواء المسيء من

الخيارات المتاحة فقد تجرى محاولة، غير مقبولة، لمعاكسته بدواء آخر. يفضل عموماً استعمال الكلوربرومازين *chlorpromazine* أو أحد الفينوثيازينات الأخرى أو الميتوكلوبراميد. يستجيب القيء المحدث بالأدوية الأفيونية المفعول لأحد الأدوية المستعملة في داء الحركة (راجع ما سبق)؛ يُشرك السيكليزين والمورفين في مركب *Cyclimorph*.

القيء الناجم عن الأدوية السامة للخلايا

VOMITING DUE TO CYTOTOXIC DRUGS

إن الوقاية والتلطيف في هذه الضائقة والتي غالباً ما تكون عرضاً وخيماً جداً في بعض أشكال معالجة السرطان، قد تسمح باستعمال أمثل لتدبير المعالجة الكيميائية، وتُحسَّن إدخال المريض إلى المستشفى. يُعد السيكلاتين مقيماً بصفة خاصة. والأوندانسيرون (كما سبق) ذو فعالية عالية وكذلك يكون الديكساميتازون ناجعاً على الرغم من غموض طرز فعله. يفيد اللورازيبام *lorazepam*، على الرغم من التهذئة والانزعاج المحدد بالجرعة، كمُساعد يزود بالنسوة التي قد تحد من تطور القيء الاستباقي *anticipatory vomiting*. في القيء الرخيم الناجم عن الأدوية السامة للخلايا، يُعد الأوندانسيرون مع الديكساميتازون مع اللورازيبام أو بدونه (جميعها تعطى وريدياً) هي التوليفة الأكثر فعالية والجيدة التحمل. قد يعطى الميتوكلوبراميد بدلاً من الإندانسيرون إذا استعمل تدبير أقل إحداثاً للقيء، لا سيما عند المسنين الذين يكونون أقل استعداداً للتفاعلات خارج السبيل الهرمية.

القيء بعد التخدير العام

VOMITING AFTER GENERAL ANAESTHESIA

يتعلق القيء بعد العملية مع مدة التخدير وله أسباب عديدة. قد يستعمل الميتوكلوبراميد، مُناهض مُسْتَقْبَلَة 5-HT₃ مثل الأوندانسيرون أو مشتقات البوتيرفينون مثل الهالوبيوريدول أو الدروبريدول *droperidol*. تصيب الحالة حوالي 30% من المرضى ويبدو أن التوقية الروتينية مبررة فقط عندما يكون الاختطار عالياً، أي عند المرضى الذين لديهم تاريخ قيء بعد العملية أو داء الحركة، أو عندما يحمل القيء مخاطراً، كما في الجراحة العينية.

GUIDE TO FUTURE READING

- Agreus L, Talley N 1997 Challenges in managing dyspepsia in general practice. *British Medical Journal* 315: 1284-1288
- Blaser M J 1998 *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *British Medical Journal* 316: 1507-1510
- Cohen S, Parkman H P 1995 Treatment of achalasia — from whalebone to botulinum toxin. *New England Journal of Medicine* 332: 815-816
- Costa S H, Vessey M P 1993 Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 341: 1258-1261
- Danesh J, Pounder R E 2000 Eradication of *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 355: 766-767
- De Boer W A, Tytgat G N J 2000 Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *British Medical Journal* 320: 31-34
- Fisher R S, Parkman H P 1998 Management of nonulcer dyspepsia. *New England Journal of Medicine* 339: 1376-1381
- Fox J G, Wang T C 2001 *Helicobacter pylori* — not a good bug after all. *New England Journal of Medicine* 345: 829-832
- Galmiche J P et al 1998 Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults. *British Medical Journal* 316: 1720-1723
- Grunberg S M, Hesketh P J 1994 Control of chemotherapy-induced emesis. *New England Journal of Medicine* 329: 1790
- Mittal R K, Balaban D H 1997 The esophagogastric junction. *New England Journal of Medicine* 336: 924-932

يصل القيء لذروته بالأسبوع 10 - 11 وعادة ما يبرأ في الأسبوع 13 - 14 من الحمل. لا يتطلب الغثيان وحده معالجة أثناء الحمل. يمكن تحصيل الكثير بطمأنة المريضة بأن ذلك مشكلة عابرة ومناقشة النظام الغذائي، مثل تناول الطعام قبل النهوض في الصباح. قلما يتخذ قرار باستعمال الدواء، وعندها يفضل مُناهض مُستقبلة H_1 الهيستاميني أو أحد مشتقات الفينوثازين مثل البروميثازين (راجع أعلاه). على الرغم من أن عوز البيريدوكسين pyridoxine لم يشاهد كسبب لمُضاعفة القيء الحُملي البسيط، فإنه قد يحدث قيء حملي مفرط يتطلب سوائل وريدية وإضافة فيتامينات عديدة.

الدوار VERTIGO

يُوصى باستعمال مجال كبير من الأدوية لمعالجة الدوار واضطرابات التية labyrinthine ولكن تفضل عموماً الأدوية المضادة للمُسكارين والفينوثيازينات. قد يستعمل السيكليزين أو البروكلوربيرازين لتفريج التوبة الحادة. يستعمل البيتاهايستين betahistine (مضاهي هيستاميني) بأمل تحسين الدوران الدموي للأذن الباطنة في متلازمة مينير Menière؛ يستعمل كذلك السيناريزين cinnarizine.

Intestines

الأمعاء

عديد السكاريد اللانثوي¹ (NSP)، غير قابل للهضم بالإنزيمات البشرية. قد تكون الألياف ذوابة، (بكتين Pectins، صمغ الغوار ispaghula guar) أو غير ذوابة (سلولوز cellulose، هيميسيلولوز hemicellulose، لغنين lignin). تمتلك الألياف غير الذوابة تأثيراً أقل من الألياف الذوابة على لزوجة محتويات الأمعاء ولكنها مُلَيِّنَات أقوى لأنها تقاوم الهضم في الأمعاء الدقيقة ولذا تدخل القولون السليم. تمتلك إضافة لذلك سعة واسعة على تثبيت الماء؛ لذا فإن غراماً واحداً من ألياف الجزر Carrot يستطيع أن يحمل 23 غراماً من الماء². يفترض بأن جسم الإنسان يُنقي الكربوهيدرات في القوت على مدى قرون، لذا فقد حرّم البشر أنفسهم من الألياف، بإتباع الملء الناقص *under-filling* للقولون الذي كان سبباً هاماً للإمساك والبواسير والداء الرنجي *diverticular disease*. تُعد عوامل البراز الكتلية التي تُضيف الألياف إلى القوت، الاختيار العلاجي لأجل الإمساك البسيط. فهي تفعل بزيادة الحجم وإنقاص لزوجة محتويات الأمعاء لتنتج برازاً كئلياً ليناً الذي يعزز النشاط الطبيعي لمُتَعَكِّس الأمعاء. لذلك يكون طرز فعل عوامل البراز الكتلية أكثر فيزيولوجية من باقي أنماط المُلَيِّنَات. يجب أن تؤخذ مع كميات كبيرة من السوائل (2 لتر يومياً على أقل تقدير).

الملخص

الإمساك والإنسعال ومُتَلَزِمَةُ القولون المُنَهِّج هي مشكلات شائعة. تعد أدواء الإنسعال العدوانية سبباً هاماً للمراضة morbidity ومعدل الوفيات عالمياً، خصوصاً عند الرضع والأطفال. سوف تراجع التدابير العلاجية لهذه الحالات.

- الإمساك: طرزُ الفعل واستعمال الأدوية
- الإنسعال (المعالجة الدوائية وأهمية إعاضة السوائل والكهارل)
- داء الأمعاء الالتهابي inflammatory bowel disease
- مُتَلَزِمَةُ القولون المُنَهِّج irritable bowel syndrome

الإمساك Constipation

إن مصطلحات المُسهِّل Cathartic, Purgative، الملين aperient, laxative والمُفرِّغ evacuant جميعها مرادفات. وهي أدوية تُعزز التبرز كثيراً بإنقاصها لزوجة محتويات الأمعاء السفلية وتصنف كما يلي:

- عوامل البراز الكتلية.
- مُلَيِّنَات تناضحية.
- مُلَيِّنَات الغائط.
- مُلَيِّنَات منبهة.

عوامل البراز الكتلية STOOL BULKING AGENTS

الألياف الغذائية Dietary fibre تتضمن الألياف الغذائية جُدر الخلية والبني الداعمة supporting structures للخضر والفواكه. أن معظم الألياف في نظامنا الغذائي هي على شكل

¹ يستعمل أيضاً مصطلح معقد مركبات الكربوهيدرات غير المتوافرة unavailability complex carbohydrate (UCC) وبدل على NSP (عديد السكاريد اللانثوي) مع النشا غير المهضوم (المقاوم).

² McConnell AA et al 1974 J Sci Food Agric 25: 1427

المُسْتَحْضَرَاتُ الْفَرْدِيَّةُ Individual Preparations

النخالة *Bran* هي الثمالة المتبقية عندما يصنع الطحين من الحبوب؛ تحتوي ما بين 25% إلى 50% من الألياف. يمكن زيادة الألياف في القوت الطبيعي بأكل الخبز الأسمر wholemeal ونخالة الحبوب ولكن التحمس الكبير لهذه الإضافات قد يسبب ريحاً مزعجة (ناجمة عن تخمر الجراثيم في القولون).

تُعد الألياف (الدَّوَابَّة) اللزجة، مثل *Ispaghula* فعالة وسائغة أكثر من النخالة. يحتوي قشر قمح *Ispaghula husk* على اللِّثَا *mucilage* (صمغ نباتي) والهيميسيلولوز الذي ينتفخ بسرعة في الماء. يمتص الميثيل سيلولوز *Methylcellulose* الماء فينتفخ ويصبح غروائياً Colloid أكثر بحوالي 25 مرة من الحجم الأصلي، بأسلوبٍ مشابه، ينتفخ جوز الزنج (الإسطرقلية) ³ *Sterculia* عند مزجه مع الماء.

المُليِّنَاتُ التَّنَاضُجِيَّةُ OSMOTIC LAXATIVES

قلما تمتص هذه المُلَيِّنَاتُ ولكنها تزيد من الكتلة وتنقص لزوجة محتويات الأمعاء فتعزز البراز السائل.

بعض الأملاح اللاعضوية *Inorganic salts* تُثبت الماء في لمعة الأمعاء، أو تسحب الماء من الجسم إذا أعطيت على شكل محلول مفرط التوتر. عندما يكون الإمساك خفيفاً، فسوف يكفي هيدروكسيد المغنيزيوم ولكن تستعمل سلفات المَغْنِيزِيُوم *Sulphate magnesium* (أملاح إبسوم ⁴ *Epsom salts*) عندما يُحتاج لتأثير أقوى. يفعل هذان المركبان من أملاح المغنيزيوم خلال 2 - 4 ساعات. عندما تستعمل السلفات على نحو متواتر فإن الكمية القليلة الممتصة من المَغْنِيزِيُوم قد تكون كافية لتسبب التسمم بالمغنيزيوم عند المرضى المصابين بعلّة كلوية، تشبه تأثيراتها العصبية المركزية نوعاً ما اليوريميا *uraemia*. تتاح سلفات المغنيزيوم 50%

³ سُمِّيَ باسم ستركولينس *Sterculinus*، إله الروم القدم، الذي يشرف على تسميد الأرض الزراعية.

⁴ إبسوم *Epsom* مدينة قرب لندن، معروفة الآن بماء النبع المعدني المُباد *defunct* وبسباق الخيل.

(المفرطة التوتر) كجرعة وحيدة على شكل حقنة شرجية احتياسية *retention enema* فتتقص من ضغط السائل الشُعاعي في جراحة الأعصاب.

اللاكتولوز *Lactulose* هو ثنائي سكاريد تخليقي. يؤخذ فمويّاً، لا يتأثر بإنزيمات الديسكاريداز الموجودة في الأمعاء الدقيقة، ولا يمتص ولذا يفعل كملين تناضحي. قد يتطور التحمل. يستعمل اللاكتولوز أيضاً في معالجة الاعتلال الدماغي الكبدي (راجع الفصل 33).

تستعمل المُلَيِّنَاتُ التَّنَاضُجِيَّةُ على نحو متواتر لتصفية القولون من أجل الإجراءات التشخيصية أو الجراحية. تُفرغ الحقن التي تحتوي على الفُسفات أو السيترات القولون القاصي ويمكن أن تكون مفيدة في معالجة الإمساك المعند *obstinate* عند المسنين أو المرضى المضعفين. تستعمل المستحضرات الفموية التي تحتوي على سلفات المَغْنِيزِيُوم أو حمض السيتريك (*Citramag*) أو غليكول بولي إيثيلين (*Klean Prep*) في التحضير لتنظير القولون؛ وهي مصنوعة مع الماء لتشكل محلولاً مساوي التوتر وقد يجد بعض المرضى صعوبة في تحمل الحجوم الكبيرة. استعمل المانيتول المعادل التوتر *isotonic mannitol* للغاية نفسها في الأيام المبكرة من تنظير القولون، ولكن تم التخلي عنه؛ إذ إن الهيدروجين المتحرر بفعل الجراثيم القولونية كان السبب في إطلاق انفجارات معوية متعددة باستعمال الإنفاذ الحراري *diathermy*. يستعمل بيكوسلفات الصوديوم *Picosulphate* على نحو متواتر كملين منبه (*picolax*)، وكبديل عن المُسْتَحْضَرَاتِ التَّنَاضُجِيَّةِ. يجب استعمال جميع هذه المُسْتَحْضَرَاتِ بحرص عند المسنين؛ فقد تُحرض على التجفاف، ونقص حجم الدم واضطراب الكهارل.

مُليِّنَاتُ الْغَائِطِ (المُطْرِيَات) FAECAL SOFTENERS (EMOLLIENTS)

تفقد الخواص المليئة لهذه العوامل في التدبير العلاجي للشق الشرجي (راجع أدناه) وفي البواسير.

دوكوسات الصوديوم *Docusate sodium* (دي أوكيل سلفوسكسينات) يلين الغائط بخفضه التوتر السطحي للسوائل

والكسكارا cascara والراؤند⁵ rhubarb والصبر aloes. تتحرر مشتقات الأنثراكينون الذّوابة في الأمعاء الدقيقة وتمتص. تفرغ في القولون وتُفعل فيه مُشاركة تلك المواد التي نجت من الامتصاص، بعد تبديلها كيميائياً بفعل الجراثيم.

قد يلاحظ المرضى الذين يأخذون الأنثراكينون بأن بولهم أصبح بنية (إذا كان حمضياً) أو أحمر (إذا كان قلوياً). قد يسبب الاستعمال المطول ثَمَلَن melanosis القولون.

يجب تفادي مستحضرات الأنثراكينون المصنوعة من خلاصات نباتية خام لأنها تنقص من فعلها المعياري فتؤدي إلى نتائج غريبة الأطوار.

السَّنا السَّنامكي Senna يتوافر كمستحضر معياري بيولوجي، كثيراً ما يستعمل للتفريغ عن الإنسان وإفراغ الأمعاء من أجل إجراءات الاستقصاء والجراحة. يؤثر خلال 8 - 12 ساعة.

دانثرون Danthron يتاح دانثرون كمستحضر معياري بتوليفة مع مُلَيِّنات الغائط البولوكسامير 188 poloxamer (co-danthramer) ودوكوسات الصوديوم (co-danthrusate). يؤثر خلال 6 - 12 ساعة. أظهرت الدراسات على القوارض بينة احتمال الاختطار السرطن فيجب اجتناب التعرض المديد للدانثرون.

المُسهلات القوية Drastic purgatives (زيت الخروع castor oil، الكسكارا cascara، شب الليل⁶ jalap، الخنظل colocynth، فينول فثالين phenolphthalein، podophy-lluom جميعها متروكة.

التحاميل والحقن الشرجية Suppositories and enemas

قد تستعمل التحاميل (بيساكوديل، غليسرين) للحصول

⁵ في آخر القرن الثامن عشر، وضع البريطانيون أساليب للتجارة مع الصين حيث قوبلت باستهجان؛ لقد تبين أن لدى الموظفين الصينيين اعتقاد mandrins بأن الإنكليز يخافون من الموت بالإمساك إذا حرّموا من الرواند (Rhubarb) (Rheum palmatum) إحدى صادرات الصين.

⁶ أصبح رجل فتى في القرن التاسع عشر كان يسير نحو إفريقيا بأخذ حبوب سميت موقظات ليفينغستون Livingstone's Rousers التي تتألف من الرواند وشب الليل jalap وكالوميل، والكينين، British Medical Journal 1964 2: 1583.

في الأمعاء. يسمح هذا بزيادة وجود الماء في الغائط. يبدو أنها تمتلك خصائص منبهة للأمعاء ولكنها ضعيفة نسبياً. يفعل دوكوسات الصوديوم في خلال يوم أو يومين. أما البولوكساميرات Poloxamers، مثل بولوكسالكول Poloxa-lkol، فإنه يفعل على نحوٍ شبيه بتوليفة مع العوامل الأخرى.

البارافين السائل Liquid paraffin هو زيت معدني حامل كيميائياً وغير قابل للهضم. يعزز مرور الغائط اللين. يكون موجوداً غالباً في المُستحلبات emulsions مع هيدروكسيد المغنيزيوم. قد تسرب الجرعات الكبيرة خارج الشرج مسببة إزعاجاً فيزيائياً واجتماعياً. إن البارفين الذي يؤخذ فموياً لفترات طويلة، خصوصاً عند الليل، قد يرتشف ويسبب التهاباً رئوياً شحمانياً مزمناً. وهي حالة غير اعتيادية نتجت عن محاولات لمريض، مغنسي هاو، أن يزلق حنجرته بالبارافين السائل. بسبب هذه المساءة فقد انحدر استعماله وينبغي ألا يستعمل على نحو مديد كملين.

المُليِّنات المنبهة STIMULANT LAXATIVES

تزيد هذه الأدوية من حركة الأمعاء بآليات مختلفة؛ قد تسبب مغصاً بطنياً، ويجب أن تستعمل بحذر عند الحامل، وأن لا تستعمل مطلقاً في حال الاشتباه بانسداد الأمعاء.

بيساكوديل Bisacodyl ينبه النهايات الحسية في القولون بفعل مباشر من اللسمة lumen. يُمد فملاً فورياً في خلال 6 - 10 ساعات، وتُفعل التحاميل خلال ساعة واحدة. تُنقص تحاميل البيساكوديل عند المرضى المسنين، من الحاجة المنتظمة إلى الحقن الشرجية. لا توجد تأثيرات غير مرغوبة هامة.

بيكوسلفات الصوديوم Sodium picosulphate تشبه ما سبقها وتُستعمل لإفراغ الأمعاء في الإجراءات الاستقصائية أو الجراحة.

غليسيرول Glycerol يمتلك تأثيراً منبهاً خفيفاً على المستقيم عندما يعطى على شكل تحاميل.

مجموعة الأنثراكينون The anthraquinone group تتضمن هذه المُليِّنات السَّنا senna والدانثرون danthron

إنه لمن الأسهل التوقي من الاعتماد على المليّنات أكثر مما هو الشفاء منها؛ يشعر المرضى بأنهم يفهمون أمعاءهم أكثر من أي شخص آخر، وربما يمتد هذا الرأي إلى أعضاء أخرى، عدا الكبد. هناك اعتقاد في بريطانيا، بأن الممرضات يملكن فهماً بديهاً عن الأمعاء ويُكرّ ذلك على الأطباء.

قد يؤدي الاستعمال المفرط للمسهلات المنبهة ولاسيما عند المسنين إلى نفاذ وخيم للماء والكهارل، حتى إلى شلل بنقص بوتاسيوم الدم، سوء امتصاص واعتلال معوي فاقد للبروتين. تُعد المسهلات خطيرة إذا أعطيت للمصابين بآلام بطنية غير مشخصة، بداء الأمعاء الالتهابي أو بانسداد الأمعاء. يجب عدم استعمالها لتفريغ المستقيم من الغائط المتيسر، لأنها ستفشل وتسبب الألم. يجب أن تكون المعالجة الأولية لهذه الحالة بالحقن الشرجية، لكن تتطلب أحياناً النزاع الإصبعي digital removal، الذي يأمر به عموماً الطبيب المتمرس، وينجز من قبل طبيب مبتدئ. قد يساعد العامل الكتلي أو ملين الغائط في الوقاية من النكس.

الإسهال Diarrhoea

يتراوح مجال الإسهال من علة خفيفة مزعجة اجتماعياً إلى سبب رئيسي للموت وسوء التغذية بين الأطفال في البلدان الأقل تطوراً؛ يسبب الإسهال الحاد المعدي المعوي 4 - 5 مليون وفاة حول العالم سنوياً. تمتلك الأدوية مكاناً في التدبير العلاجي ولكن تعطى الأولية للعلاج الذي يحافظ على توازن السوائل والكهارل.

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

يفرز حوالي 7 - 8 لترات litres من الماء والكهارل عند البالغ الطبيعي يومياً في السبيل المعدي المعوي. تمتص جميعها مع سوائل القوت من الخلايا الظهارية في الأمعاء الدقيقة

⁸ قتل إمبراطور الرومان نيرون (37 - 68 قبل الميلاد) حالته المصابة بإمساك وخيم بإعطاء أمر إلى الأطباء أن يعطوها "مليناً ذا قوة مينة". استولى على أملاكها قبل موها تماماً، ونفذت الرغبة بحيث لا شيء يمكن أن يفلت منه (سوتونيوس suetoni (Trans) غريفر).

على فعل معوي خلال ساعة واحدة. تسبب الحقن الشرجية التبرز بتلين الغائط وتزيد الأمعاء. تستعمل في التحضير للجراحة والفحص الشعاعي والتنظير الداخلي⁷. تستعمل عموماً المستحضرات مع فُسفات الصوديوم، التي تمتص بصعوبة وتثبت الماء في الأمعاء. تتضمن الحقن الشرجية زيت الفول السوداني arachis oil لتلين الغائط المنحشر - impa-cted faeces.

سوء استعمال المليّنات Misuse of laxatives

الاعتماد Dependence (أي المعاقرة abuse) قد ينشأ بمحاكاة استعمال المليّنات خلال العلة أو في الحمل، أو قد يعتقد الفرد خطأً بأن حركة الأمعاء اليومية أساسية من أجل الصحة، أو بأن الأمعاء تفتح على نحو غير تام بطبيعتها، وبذلك ينفس هذا الفرد بإسهال منتظم. يقي ذلك على نحو فعال من العودة إلى العادات الطبيعية لأن إفراغ الأمعاء بالمسهلات المنبهة القوية يفرغ القولون كاملاً، بينما يفرغ التبرز الطبيعي القولون النازل فقط. يتبع التوقف عن استعمالها لعدة أسابيع بعدة أيام من الإمساك الحتمي ريثما تتجمع مواد كافية لتعيد الحالة لطبيعتها؛ قد يُقنع تأخير العودة المريض بالحاجة للاستمرار باستعمال المسهلات purgatives. إن الاعتماد على المليّنات، الذي يكون مجرد انفعالي emotional في البداية، قد يتبع باعتماد فيزيائي، لذا لن تفتح الأمعاء من دون مُسهل. يمكن أن تسبب المعاقرة المطولة ضرراً للأعصاب وتؤدي إلى قولون ونائي atonic colon.

⁷ قد تثير الحقن الشرجية نزوات نفسية اجتماعية/جنسية يتراوح مجالها من الاستعمال المتواتر من أجل تخيل التنظيف الذاتي (الرحض القولوني colonic lavage) إلى حالة غير اعتيادية من حقنة قاطع إلينور Illinois (الولايات المتحدة 1966 - 75)، هو رجل قد اقحم سكن الطالبات وأعطى الحقن الشرجي بالقوة. حُلّد عمله في أغنية من قبل فرانك زابا Frank Zappa ©1978 Zappa Family Trust. Reprinted by permission): "The Illinois Enema Bandit, I Heard he's on the loose, I Heard he's on the loose, Lord, the pitiful screams, Of all them college-educated women....Boy. He'd just be tyin' 'em up, (They'd be all bound every one of 'em up with all the bag fulla, The Illinois Enema Bandit Juice...".

تسبب ضرراً في الامتصاص)، داء الأمعاء الالتهابي وسوء امتصاص المغذيات الناجم عن المرض. يحدث على نحو شائع كذلك كتظاهرة لاضطراب حركية الأمعاء في غياب مرض واضح (راجع أدناه). قلماً ينجم الإسهال عن أورام السبيل الهضمي المفردة مثل الورم السرطاني أو فيوما Vipoma (ورم يفرز VIP: أي الببتيد المعوي الفعّال في الأوعية).

نماذج حركية الأمعاء Motility patterns in the
Bowel. قد يكون العامل الهام في الإسهال فقدان التقلصات القطعية segmenting contractions الطبيعية الذي يؤثر إمرار المحتويات، وهكذا يكون لأي موجة تمعجية peristaltic تأثير دفعاني أكبر. تخرج التقلصات القطعية للعضلة الملساء المعوية محتويات الأمعاء. كثيراً ما يكون لدى المصابين بالإسهال نشاط قطعي تلقائي في القولون السيني sigmoid أقل مما هو عند الأشخاص ذوي عادات معوية طبيعية، ويكون النشاط عند المصابين بالإمساك أكبر. تنقص الأدوية المضادة للحركة من الإسهال (راجع أدناه) بازدياد التقطع segmentation وتنشيط التمعج.

معالجة السوائل والكهارل

FLUID AND ELECTROLYTE TREATMENT

Oral rehydration therapy المعالجة بالإمهاء الفموي

(ORT) تكفي المعالجة بالإمهاء الفموي مع محلول غلوكوز كهربي لمعالجة معظم نوب الإسهال المائي الناتجة عن التهاب المعدة والأمعاء الحاد. تُعد المعالجة بسيطة، فعالة، رخيصة وسهلة الإعطاء لأجل الحالة المميته المحتملة، يجب أن تكون المعالجة بالإمهاء الفموي ORT مرتبة كمعالجة متقدمة رئيسية. فهي تُعد فعالة بسبب استمرار نقل الغلوكوز المُقترن مع الصوديوم أثناء الإسهال وهكذا يعزز إعاضة الماء والكهارل المفقودة في البراز.

Oral rehydration (ORS) أملاح الإمهاء الفموي

salts: توصي منظمة الصحة العالمية WHO / اليونيسف UNICEF بالتركيب التالي:

كلوريد الصوديوم 3.5 غرام/لتر

والغلظّة. يتبع الماء المدروج التناضح الذي ينجم عن زيجان الكهارل عبر ظاهرة الأمعاء، وتعد آليات نقل الصوديوم والكلوريد مركزية في التسبب بالإسهال وتديره العلاجي، ولاسيما الإسهال الناجم عن الجراثيم والفيروسات. تُقدّم الطاقة لهذه العملية من نشاط صوديوم بوتاسيوم أتباز $Na^+/K^+ ATPase$.

يتأثر امتصاص الصوديوم من الظهارة epithelium بما يلي:
 • دخول الصوديوم المُقترن مع الغلوكوز sodium-glucose-coupled entry. ينه الغلوكوز امتصاص الصوديوم ويجرف تدفق الماء الناتج الإضافي من الصوديوم والكلوريد معه (العائق المذيب Solvent drag). تبقى هذه الآلية الهامة فعالة في السببيات المختلفة من الإسهال، ويُعد تحسين امتصاص الصوديوم والماء بواسطة الغلوكوز (والأحماض الأمينية) هو الأساس في تدابير الإمهاء الفموي (راجع أدناه). يتنبه امتصاص الصوديوم والماء في القولون بواسطة أحماض دهنية قصيرة السلسلة (راجع ما سيأتي، معالجة الإمهاء الفموية المرتكزة على الحبوب cereal-based ORT)

• دخول الصوديوم المُقترن مع الأيونات sodium-ion-coupled entry. يدخل أيون الصوديوم Na^+ وأيون الكلوريد Cl^- إلى الخلية الظهارية، إما كزوج ، أو كما يبدو عادة، بوجود تبادل مزدوج: Na^+ (خارج الخلوي) مع H^+ (داخل الخلوي) و Cl^- (خارج الخلوي) مع $2OH^-$ أو $2HCO_3^-$ (داخل الخلوي). تحتوي محاليل الإمهاء rehydration الفموية الصوديوم، الكلوريد والبيكربونات.

الإفراز Secretion هو عملية معاكسة للامتصاص. تنقل الخلايا الخبيثة crypt الكلوريد على نحو فاعل إلى داخل لمعة الأمعاء ويتبعها الصوديوم والماء استجابة لمنبهات متعددة. ينظم هذا التقارن تنبيه- إفراز بواسطة أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP وكذلك GMP، الكالسيوم، البروستاغلاندينات والليكوترينيات.

ينجم الإسهال Diarrhoea عن فقدان التوازن بين الإفراز وعود الامتصاص للسوائل والكهارل؛ ثمة أسباب عديدة تتضمن العدوى بالكائنات الحية المعوية (التي تنبه الإفراز أو

إعاضة السوائل الوريدية في المستشفى. لا تعدُّ الأدوية المضادة للحركية antimotility ملائمة في الإسهال الوخيم عند الأطفال الصغار؛ إن أي تأثير هامشي قد تمتلكه من المحتمل أن يُعادل التأثيرات الضائرة الخطرة (انظر أدناه).

الأدوية المضادة للإسهال

ANTIDIARRHOEAL DRUGS

ثمة غمطان من الأدوية التي غالباً ما تستعمل على شكل توليفة combination.

الأدوية المضادة للحركية Antimotility drugs

تفعل هذه الأدوية على عضلة الأمعاء فتؤخر إمرار محتويات الأمعاء مما يسمح بزمان أكبر لامتصاص الماء. الكوديين Codeine، (عمره النصفى 3 ساعات) ينشط الكوديين المستقبلات الأفيونية المفعول في العضلات الملساء للأمعاء فينقص من التمعج ويزيد من التقلصات التقطعية. قد يتطور التحمل بالاستعمال المطول، كما قد يحدث الاعتماد (نادراً). يجب اجتنابه عند المرضى المصابين بالداء الرئجي diverticular disease لأنه يزيد من الضغط داخل اللعنة.

ديفينوكسيلات Diphenoxylate (عمره النصفى 3 ساعات) يرتبط بنويماً مع الببتيدين ويؤثر في الأمعاء بأسلوب مشابه للكوديين. يُقدّم الدواء ممزوجاً مع جرعة مبتذلة trivial dose من الأتروبين (لنقص معاقته) مثل co-phenotrope (Lomotil). قد يسبب الدواء الغثيان، القيء، الألم البطنى والخمود في الجهاز العصبي المركزي. يتبع الجرعة المفرطة من اللوموتيل Lomotil حمود تنفسي قد يكون خطيراً، قد يحدث لمدة 16 ساعة بعد ابتلاع الدواء بسبب تأخر التفريغ المعدي.

لوبيراميد Loperamide (عمره النصفى 10 ساعات) يشبه بنويماً الديفينوكسيلات. يبقى طرز فعله غامضاً ولكن يحدث اختلال دقمانسي لمحتويات الأمعاء بتأثيراته على العضلات الدائرية والطولانية المعوية الذي قد ينجم جزئياً على الأقل عن فعله على المستقبلات الأفيونية المفعول. قد يسبب اللوبيراميد غثياناً، قيئاً ومغصاً بطنياً. يبدو أن احتمال معاقرة الدواء منخفضة.

كلوريد البوتاسيوم	1.5 غرام/لتر
سيترات الصوديوم	2.9 غرام/لتر
غلوكوز لا مائي	20.0 غرام/لتر

يقدم هذا التركيب 90 ميلي مول/لتر من الصوديوم، 20 ميلي مول/لتر من البوتاسيوم، 80 ميلي مول/لتر من الكلوريد، 10 ميلي مول/لتر من السيترات، 111 ميلي مول/لتر من الغلوكوز (إجمالي الأوسمولية 311 ميلي مول/لتر).⁹

يوجد العديد من التركيبات الأخرى مع قليل من الصوديوم (راجع كتيب الوصفات الوطنية).¹⁰

سوف تفشل معالجة الإسهال بالأشربة اللاكحولية التجارية لوحدها بسبب محتواها المنخفض جداً من الصوديوم (عادة أقل من 4 ميلي مول/لتر). قد يستعاض الغلوكوز بركيزة أخرى مثل الغليسين glycine أو مسحوق الرز. إن أملاح الإسهال الفموي التي أساسها من الحبوب cereal-based، المعتمدة في الحقيقة على النشا Starch (لتنج الغلوكوز) من مصادر عديدة (الرز، القمح، الذرة، البطاطس) تمتلك ميزة مكافحة الإسهال بدرجة فعالة أكبر من المستحضرات التي أساسها من الغلوكوز glucose-based. قد يكون ذلك بسبب تخمر النشا غير القابل للهضم في القولون إلى أحماض دهنية قصيرة السلسلة، التي تنبه الامتصاص القولوني للصوديوم والماء. هكذا فإن كل أسرة في العالم تستطيع أن تجد المكونات الأساسية لمزيج الإسهال الفموي الفعال: وهي الحبوب مع الملح.

يمكن معالجة معظم الحالات على نحو كاف بالمثابرة الحريصة على المدخول الفموي، لكن يُعد نفاذ السوائل والكهارل خطيراً، خاصة عند الأطفال وقد يحتاج الأمر إلى

⁹ تتوافق المحاليل المنخفضة الصوديوم التي تنقص الأوسمولية (250 ميلي مول/لتر) مع احتياج أقل لتسريب السوائل الوريدية غير المجدول، ومع حجم براز أقل أو قيء أقل، وقد تفضل الآن Hahn S et al 2001 British Medical Journal 323: 81-85.

¹⁰ إن تركيبة منظمة الصحة العالمية ومنظمة الأمم المتحدة للطفولة والأمومة تتضمن تركيزاً أعلى من الصوديوم، بحسب تركيز الصوديوم في البراز الإسهالي، لكن ربما تفضل التركيبات عالية الغلوكوز glucose ومنخفضة الصوديوم عند الرضع، الذين يفقدون كمية أقل من الصوديوم في برازهم.

تُناهض أفعال الكوديين، الديفينوكسيلات، واللوبيراميد بالنالوكسون naloxone.

تحذير Warning. ينبغي ألا تعطى الأدوية المضادة للحركية لمعالجة الإسهال الحاد عند الأطفال، ولا سيما الرضع، أو المصابين بالداء المعوي الالتهابي النشط، لأن هناك خطر في التسبب بالعلوص الشللي paralytic ileus، والخمود التنفسي عند الرضع.

الأدوية التي تزيد مباشرة لزوجة محتويات الأمعاء

Drugs that directly increase the viscosity of gut contents

الكاولين Kaolin والطباشير chalk هما من المساحيق المُمْتَرَة. تكون نجاعتها العلاجية هامشية كما يظهر في حقيقة مشاركتها مع دواء أفيوني المفعول. تفيد عوامل التشكل الكتلية مثل ispaghula والميثيل سيلولوز والإسطرغولية sterculia (راجع أعلاه) في الإسهال الناتج عن الداء الرثجي، ولأجل إنقاص سوائل الغائط عند مرضى قعر اللُفائفي ileostomy وقعر القولون colostomy.

إسهال المسافرين TRAVELLERS' DIARRHOEA

يُعد إسهال المسافرين مألوفاً وقد اكتسب أسماء شعبية إقليمية: الخطوة 2 - الأزتية Aztec 2-step، مونتيروما روفنج Rangoon Runs، Montezuma's Revenge، طوكيو تروتس Tokyo Trots، جيبي تومي Gypsy Tummy، هونغ كونغ Hong-Kong Dog، استوماك أنجليس Anglais والدار البيضاء Casablanca Crud، تشير جميعها إلى بعض الباحات areas التي تُعد خطيرة على الزائرين. يشير الاسم المكسيكي "إسهال السياح turista" إلى الذين يعانون منه على نحو رئيسي.

تُعد معظم الحالات مُعْدِيَة infective، وتشارك نصف حالات الإسهال التي تصيب الزائرين للبلدان المدارية وشبه المدارية مع سلالات من الإشريكية القولونية Escherichia coli المُنتجة للذيفان المعوي enterotoxigenic؛ تُعد الجراثيم الأخرى المُتضمنة الشيغيلة Shigella والسلمونية Salmonella، الفيروسات المُتضمنة عائلة النوروك Norwalk family،

والطفيليات (خاصة الجيارديّة اللَّمْبِيَّة Giardia lamblia) متورطة أيضاً. يتميز أن الانتقال يكون غالباً غير متغير عن طريق ابتلاع الطعام والماء الملوثين مما يشير إلى الطريقة الأكثر فعالية لإنقاص هذا الاختطار.

يمكن السيطرة على الإسهال المائي الحاد عند البالغين بمحاليل الإنهاء الفموي وأحد الأدوية المضادة للحركية، على الرغم أن تطبل البطن في الحالات الخفيفة الذي يسببه هذا الدواء يُعد أقل قبولاً من البراز الرخو. يدوم الإسهال عادة لمدة 2 - 3 أيام، وقد يكون مزعجاً اجتماعياً، وإذا فشلت المعالجات العرضية، فسوف يكون الأمينوكينولون Amino-quinolon مثل السيبروفلوكساسين ciprofloxacin 500 ميلي غرام مرتين يومياً فعالاً. إن استعمال مُضادات الميكروبات antimicrobials في إسهال المسافرين لا يزال موضع جدل (راجع أدناه)، ولكن يُقدر معظم المُعانون التفريغ الذي يحصلون عليه بقرص أو قرصين من الدواء.

لقد أظهرت المعالجة المضادة للميكروبات الأنثاقية prophylactic antimicrobial therapy إنقاصها لوقوع نوب الإسهال، لكن استعمالها الروتينسي يحمل اختطار إعاقه تشخيص العدوى الخطيرة. تكون القضية الأوسع هي إمكانية تطوير وانتشار كائنات حية تقاوم المُضاد الحيوي، لذلك فإن أي منافع فردية يجب أن تقارن مع الاختطار على المجتمع في المستقبل. يجب عدم استعمال مُضادات الميكروبات إتقائياً في أكثر الحالات لكن السيبروفلوكساسين (500 ميلي غرام مرة يومياً) قد يكون مبرراً عند الأفراد الذين يتوجب إبقاءهم بصحة جيدة عندما يسافرون لفترات قصيرة إلى الباحات العالية الاختطار.

الإسهالات العدوائية النوعية

SPECIFIC INFECTIVE DIARRHOEAS

تتوافر المعالجة الكيميائية من أجل كائنات حية نوعية معينة، مثل داء الأميبات، داء الجيارديا والحمى التيفية.

الإسهال المحرض دوائياً

DRUG-INDUCED DIARRHOEA

تُعد مُضادات الميكروبات antimicrobials الأدوية الأكثر

ppressives الأخرى دوراً وقد أدت الدراسات الحديثة حول الآليات الالتهابية إلى إدخال معالجات ابتكارية لتبسيط العملية الالتهابية.

يجب في السُّورَات الحادة من داء الأمعاء الالتهابي استثناء العدوى المعدية المعوية دائماً بوساطة استجهار البراز Stool microscopy والزرع، واختبار ذيفان المِطْطِيَّة العَسِيرَة *Clostridium difficile*. إن تدابير تصحيح فقر الدم، شذوذات السوائل والكهارل وتحسين الحالة التغذوية العامة تُعد أيضاً هامة. يجب استعمال مُضادات الإسهال بحذر شديد في التهاب القولون النشط، ويمنع استعمالها عندما يكون المرض وخيماً. فقد تسبب توسعاً قولونياً سميماً مع حدوث انثقاب perforation.

التهاب القولون التقرُّحي ULCERATIVE COLITIS

أمينوساليسيلات Aminosalicylate

تصون الأمينوساليسيلات الهدأة عند مرضى التهاب القولون التقرُّحي (النكس والتراجع يحدث بعامل واحد من ثلاثة)، وقد تستعمل أيضاً في معالجة النوب الحادة (قد يحتاج أيضاً للكورتيكوستيرويدات).

السلفاسالازين Sulfasalazine (ساليسالازوسلفايريدين salicylazosulfapyridine، سالازوبرين salazopyrin) يتكون من مركبين هما: السلفايريدين وحمض 5-أمينوساليسيليك، يتصلان برابط الآزو Azobond. يصعب امتصاص السلفاسالازين من الأمعاء الدقيقة وتشطر الجراثيم القولونية رابط الآزو فتطلق أجزاء المكون. إن الجزء الفعال علاجياً هو حمض 5-أمينوساليسيليك (5-ASA). يمتص السلفايريدين جيداً، يُستَل في الكبد ويفرغ في البول؛ ليس له فعل علاجي في التهاب القولون ولكنه يشارك في آلية تولّد delivering حمض 5-أمينوساليسيليك في القولون.

يستعمل السلفاسالازين أيضاً كعامل مُحَوِّر للمرض a disease-modifying agent في التهاب المفصل الروماتويدي (راجع الفصل 10)، وقد أدخل السلفاسالازين بالأصل من أجل هذه الحالة في عام 1930. يتوفر كأقراص أو حقن شرجية

شيوماً التي تسبب الإسهال ربما نتيجة تبديل التبيت المعوي bowel flora. قد يكون مجالها من عدم ملاءمة خفيفة، إلى تهديد الحياة المرتبط مع المضاد الحيوي (التهاب القولون الغشائي الكاذب)، الناجم عن استعمال الأمعاء بالمِطْطِيَّة العَسِيرَة *Clostridium difficile*. تصيب الحالة بصفة خاصة المرضى المسنين في المستشفى. إن الكلينداميسين clindamycin والجِّل الثالث من السيفالوسبورينات أكثر عرضة لإحداث هذه المضاعفة، بينما لا تكون شائعة بمجموعات الكينولون والأمينوغليكوزيد. تكون المعالجة بالفانكوميسين vancomycin أو المترونيدازول metronidazole.

قد تسبب أيضاً مضادات الحموضة الحاوية على المغنيزيوم الإسهال، كما تسببه مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية والليثيوم.

الإسهال الإفرازي SECRETORY DIARRHOEAS

الأوكتريتيد Octreotide، هو بيتيد تخليقي يُشاطر تماثل الحمض الأميني مع السوماتوستاتين (راجع الفصل 37). فيشط إطلاق الببتيدات التي تتواسط إفرازات هضمية معينة، وربما يستعمل للتفريج عن الإسهال الناتج عن أورام سرطانية carcinoid tumours والفيوما vipomas.

داء الأمعاء الالتهابي

Inflammatory bowel disease

يصعب فهم إمراض داء الأمعاء الالتهابي. قد تُكَنِّفه آليات مناعية، وتتضمن المستضدات المحتملة الجراثيم المعوية والظاهرة المعوية. لقد وصفت أيضاً شذوذات في الوسائط الالتهابية؛ أُقترح وجود فقدان للتوازن بين سيتوكينات الطليعة الالتهابية وسيتوكينات المضادة للالتهاب التي قد تُحدد الاستعداد susceptibility، مع ذلك فقد تكون الشذوذات المشاهدة ببساطة ثانوية للعملية المرضية.

تتضمن الأدوية الرئيسية المستعملة في معالجة التهاب القولون التقرُّحي وداء كرون الأمينوساليسيلات aminosalicylates والكورتيكوستيرويدات corticosteroids. يكون طرّز فعلها غامضاً. تمتلك أيضاً كابتات المناعة immunosuppressants

احتمالية أو تخاميل.

إلى حامل خامل inert carrier. يتحرر 5-ASA بعد انشطار روابط الآزو بالجراثيم القولونية.

الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids

الحقن الشرجية والتحاميل Enemas and suppositories. عندما يكون التهاب القولون التقرحي مُحددًا في نصف القولون الأيسر، فيمكن ضبط السُّورات exacerbations التي لا تستجيب للأمينوساليسيلات لوحدها غالبًا بالحقن الشرجية للستيرويد. سوف تصل بالإعطاء الملائم إلى الشية الطحالية ولأجل ذلك يجب أن يقوم المرضى بالاضطجاع لمدة 30 دقيقة بعد إدخال الحقنة الشرجية. يبدو أن المُستحضرات الرغوية الأساس foam-based تغطي مخاطية القولون بكفاءة أكثر من التركيبات المائية.

قد تكون الحقن الشرجية الستيرويدية غير فعالة عند المصابين بالمرض المحدود في بضع سنتي مترات القاصية من المستقيم، لأنها سوف تؤثر على القطعة الملتزمة الدائرية. تُعد تحاميل الستيرويد مُساعدة غالبًا في هذه الحالة. إن المصابين بالتهاب القولون القاصي يكونوا عُرضةً لتحميل الغائط faecal loading فوق القطعة الملتزمة ويمكن أن يؤدي ذلك إلى إسهال فائض overflow diarrhoea ويسبب للتهاب. يمكن كشف تحميل الغائط بصورة البطن الشعاعية المستقيمة وتعالج بالملينات؛ يُعد هذا التقدم المأمون للعملية الانتهازية مقيداً إلى القولون القاصي. يجب عدم استعمال الأدوية المضادة للإسهال مهما كان السبب لأنها قد تثير المشكلة. يجب التشجيع على تناول كميات كافية من الألياف الغذائية والسوائل، وقد تساعد عوامل البراز الكثلية في التحسين ضد تحميل الغائط.

الكورتيكوستيرويد المجموعي Systemic corticosteroid. يجب أن تعالج النوب الوخيمة المعتدلة من التهاب القولون التقرحي بالكورتيكوستيرويدات المجموعية، وعادة ما تكفي المُستحضرات الفموية. إن من الأهمية إعطاء الدواء الكافي لضبط العملية الانتهازية (الجرعة البدئية من الريدنيزولون 60 ميلي غرام يومياً). يجب أن تبدأ الاستجابة خلال 10 - 14 يوماً وإذا لم تبدأ فيجب أن يُدخل المريض إلى المستشفى لمعالجة أكثر تركيزاً تتضمن الكورتيكوستيرويد

تنتج التأثيرات الضائرة بشكل كبير من جزء السلفوناميد sulphonamide وتتضمن الصداع، التوعك، القهم، الغثيان والقيء؛ تُعد هذه التأثيرات متعلقة بالجرعة وشائعة عند المُؤسّتين البطيئين slow acetylators (للسلفوناميد). تتضمن التفاعلات الأرجية الطفح، الحُمى والتهاب العقد اللمفية؛ قلما تحدث قلة الكريات البيض ونُدرة المحبيبات. قد يصبح الذكور عقيمين نتيجة قلة النطاف ونقص تحرك النطاف sperm motility، يُعكس هذا إذا استُبدل السالازوبرين بالميسالازين mesalazine.

ميسالازين Mesalazine. إن المرضى غير المتحملين للسالازوبرين يتحملون عادة الميسالازين، الذي يشكل حمض 5-أمينوساليسيليك (5-ASA). يمتص الميسالازين بسرعة وعلى نحو تام في الصائم العلوي، ويُحضر بحسب تركيبات مختلفة بحيث تؤخر من إطلاقه. تُغلل أقراص أسكول Asacol بالراتين resin، الذي يذوب فقط في باهاء 7 أو أعلى، مفضلاً بذلك إطلاقه في اللعائقي والقولون. يمتلك البنتاسا Pentasa إطلاق بطيء ولكن الباهاء ذات غلالة مستقلة بحيث يتحرر 5-ASA في السبيل المعدي المعوي. يدخل 5-ASA الدم وسرعان ما يصفى بالاستئلة في الكبد ويفرغ من الكلية. إضافة إلى التركيبات الفموية، فإن الميسالازين يتوافر على شكل حقن شرجية.

تتضمن شاكلة profile التأثيرات الضائرة الغثيان، الألم البطني، الإسهال المائي (الذي قد يؤدي إلى التباس التشخيص عند المصابين بداء الأمعاء الالتهابي) والتهاب الكلية الخلالي. يجب مراقبة وظيفة الكلية بانتظام عند المرضى الذين يأخذون 5-ASA، خاصة المُستحضرات ذات الإطلاق الكبير في الأمعاء الدقيقة.

ثمة مستحضران آخران من 5-ASA يؤخران على نحو فعال إطلاق الجزء النشط حتى يصل المستحضر إلى القولون: الأول سالازين Olsalazine يتكون من جزئيتين من حمض 5-ASA مرتبطتين برابط الآزو، بينما بالسالازيد Balsalazide يتشكل من جزئي واحد من حمض 5-ASA مرتبط برابط آزو

أي عامل آخر كابيت للمناعة (انظر أدناه). تستطب الجراحة إذا فشلت المعالجة الطبية في مكافحة المرض أو ترابط المرض مع تأثيرات ضائرة غير مقبولة.

داء كرون CROHN'S DISEASE

تعتمد المعالجة على مَرَضِ المرض. يتشابه التدبير العلاجي لداء كرون القولونيسي كثيراً مع التهاب القولون التقرُّحي، أي بالأمينوساليسيلات والكورتيكوستيرويد. تُعد هذه الأدوية أقل قيمة في صيانة الهدأة في داء كرون مما هي في التهاب القولون التقرُّحي، على الرغم من أنها تساعد على إنقاص نكس المرض في مَقَرَاتِ المُفَاغِرَاتِ الجراحية surgical anastomoses. قلماً تفيد مستحضرات الحُقْنِ الشَّرْجِيَّةِ الموضعية بسبب التوزع اللطخي patchy للالتهاب وتوفر المستقيم.

يستجيب، بطريقة مختلفة عن التهاب القولون التقرُّحي، حوالي 50% من المصابين بداء كرون للميترونيدازول الذي يُعطى حتى ثلاثة أشهر، على الرغم من التأثيرات الضائرة المتضمنة عدم تحمل الكحول، وإن اعتلال الأعصاب المحيطية الناجم عن مثل هذه المعالجة المطولة غالباً ما يُقَيَّد استعماله. يفيد الدواء أيضاً في التحكم بداء الأمعاء الدقيقة والمحيطية بالشرح perianal وينقص من وقوع نكس المفاغرات بعد الجراحة. قد تكون مضادات المكروبات الأخرى خاصة السيبرفلوكساسين فعالة أيضاً.

يصيب داء كرون crohn /الأمعاء الدقيقة على نحو معهود ناحية اللفائفي الأعوري ileocaecal، على الرغم من أنه قد يَكْتَنِفُ أي جزء من السبيل المعدي المعوي، نزولاً من الفم. يتعرض المصابون باكتشاف involvement الأمعاء الدقيقة لسوء التغذية المتواتر ومن الضروري تدخل طبيب اختصاصي بالنظم الغذائية؛ قد يتطلب ذلك تغذية معوية أو تغذية بالحقن. يُعد تخلخل العظم شائعاً، خصوصاً إذا كان استهلاك الكورتيكوستيرويد عالياً.

إن السلفاسالازين والأولسالازين والبالسالازيد غير فعالة في داء كرون في الأمعاء الدقيقة لأن هذه الأدوية مصممة لكي تحرر 5-ASA في القولون. تطلق مستحضرات الميسالازين

وريدياً. يمكن تخفيض الجرعة على مدى 6 - 8 أسابيع حالما تتحقق الهدأة. يجب عدم فعل ذلك بسرعة كبيرة؛ إذ إن تدابير الإنقاص السريع للجرعة المستعملة في معالجة الربو لا تكون ملائمة من أجل داء الأمعاء الالتهابي.

يجب معالجة النوب الوحيدة من التهاب القولون التقرُّحي في المستشفى بالكورتيكوستيرويد وريدياً. إن الخطر الرئيسي هو توسع القولون السمي والانتقَاب perforation، اللذان يمكن أن يحدثا على نحو مخاتل Insidiously. تفيد القياسات المنتظمة للطوق girth البطني وصورة البطن الشعاعية المستقيمة في رصد الاستجابة، التي يجب أن تشاهد خلال 72 ساعة. إذا لم تكن هناك استجابة فإن تجربة السيكلوسبورين (انظر أدناه) قد تخوض الاستجابة. فيما عدا ذلك فإن المعالجة هي الإستئصال العاجل للقولون colectomy.

سيكلوسبورين Ciclosporin قد يحرض على الهدأة عند بعض المصابين بالتهاب القولون التقرُّحي غير المستجيب إلى الكورتيكوستيرويد. يعطى الدواء بجرعة 2 - 4 ميلي غرام/كيلو غرام وريدياً حتى تتحقق الهدأة. يجب رصد وظيفة الكلية عن كثب لأن السيكلوسبورين سام للكلية (راجع الفصل 30). يُستبدل غالباً بالأزوثيوبرين azathioprine من أجل المعالجة المستدامة (انظر أدناه). يستعمل السيكلوسبورين فقط لتأخير الجراحة عند العديد من المرضى؛ سوف ينكس 50% من المرضى بعد سنة واحدة ويخضعون لاستئصال القولون.

يفاقم التدخين داء كرون Crohn، ولكنه يُحسن (على نحو شاذ) التهاب القولون التقرُّحي. قد تقدم لُطَاخَاتِ النيكوتين nicotine patches منفعة في التهاب القولون التقرُّحي لكن لا يُعد التأثير كبيراً بشكل كاف لتبرير استعمالهما الروتينسي في التدبير العلاجي.

صيانة الهدأة Maintenance of remission

يمكن إنقاص الكورتيكوستيرويدات ببطء (راجع أعلاه) وبدأ بالمعالجة المستدامة بالأمينوساليسيلات. إذا كان المرض معتمداً على الكورتيكوستيرويد، فقد يستعمل الأزاثيوبرين أو

الأنبوب الأنفي المعدي، الذي يكون غير شائع لدى المرضى. إنها تستحق المحاولة في الحالات المقاومة على الستيرويد، ويفضلها أطباء الأطفال بصفة خاصة الذين يجنبون اجتناب الستيرويد الكظري بسبب تأثيراته الضائرة على النمو growth.

أضداد عامل النخر الورمي

Antibodies of tumour necrosis factor (TNF)

يسبب عامل النخر الورمي ألفا TNF α تنشيط الخلايا المناعية وإطلاق الوسائط الالتهابية، لقد وجد أن مثبطات TNF، انفليكسيماب infliximab وإنتانرسبت etanercept (راجع الفصل 15) نافعة في داء كرون. سوف تخرض جرعة مفردة من مضاد عامل النخر الورمي ألفا anti-TNF α على الهدأة عند حوالي ثلث المصابين بداء كرون المقاوم على العلاجات الاعتيادية، مع تحسن الثلث الآخر. يبدو أن جرعة مفردة أخرى بعد 8 أسابيع تسبب هدأة ذات ديمومة أطول، تفيد هذه المعالجة أيضاً في علاج ناسور كرون. تتضمن التفاعلات الضائرة الصداع، الغثيان والتوعك؛ قد تؤدي التسريبات المتكررة بعد فترات مطولة (1 - 2 سنة) إلى تفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity reactions. تبقى نجاعته واحتمال تأثيراته الضائرة في المعالجة المديدة (بما في ذلك تطور الخبائث) حتى تتروطد. لا توجد بينة بأن الأضداد المضادة لعامل النخر الورمي ألفا ذات فعالية في التهاب القولون التقرحي.

الأدوية الكابتة للمناعة Immunosuppressive drugs

آزاثيوبرين Azathioprine يُعد فعالاً كعامل موفر للستيرويد steroid sparing agent في المعالجة الصائنة لداء كرون، قد يسمح استعمال هذا الدواء حتى 2 ميلي غرام/ كيلو غرام بسحب الكورتيكوستيرويد كله. يستعمل أيضاً للغاية نفسها في التهاب القولون التقرحي على الرغم من أن البيئة على نجاعته في هذا الاضطراب أقل إقناعاً. بما أن بدء فعل الآزاثيوبرين يتأخر حتى 8 أسابيع، فهو غير فعال في التحريض على الهدأة، وقد يؤدي إنقاص جرعة الستيرويد في الأسابيع الأولى من المعالجة الآزاثيوبرين إلى النكس. قد يسبب

Mesalazine الـ 5-ASA بدرجة مرتفعة في الأمعاء وتضبط السُّورات الخفيفة إلى المتوسطة من الداء اللفافي الأعوري عند حوالي 50% من المرضى، يُحتاج مع ذلك إلى جرعات عالية (Asacol 2.4 غرام مقسمة على جرعات، Pentasa 2 غرام مرتين يومياً).

يحتاج المرض الأكثر وخامة للكورتيكوستيرويدات لتحريض الهدأة (بريدنيزولون 60 ميلي غرام/ يوماً حتى تتحرض الهدأة، وتخفيض الجرعة بمقدار 5 ميلي غرام/أسبوعياً). يستجيب حوالي 75% من المرضى. يُعد البوديزونيد budesonide كورتيكوستيرويداً فعالاً نشيطاً موضعياً، وهو بديل يمكن أن يعطى إما فموياً أو كحقن شرجية. يُحضر المستحضر الفموي على شكل تركيبة ذات إطلاق آجل بحيث يُؤتى الدواء إلى القولون الصاعد واللفافي. يُحد الاستقلاب الشامل بالمرور الأولي في الكبد من التوافر المجموعي Systemic availability والتأثيرات الضائرة المحتملة. يفيد البوديزونيد في المعالجة الصائنة لحوالي 30% من المصابين بداء كرون المعتمدين على الستيرويد.

قد تتطلب صيانة الهدأة إضافة الآزاثيوبرين أو أي دواء آخر كابت للمناعة (راجع أدناه). يسهم تدخين التبغ بالتأكد في النكس ويجب عدم تشجيعه بقوة.

قد يتسبب داء كرون بمضاعفات مثل تضيق الأمعاء، الناسور والخراجات داخل البطن. تُعد الجراحة ضرورية غالباً لكن قد تكون التضيقات قابلة للتوسيع بالبالون بالتنظير الداخلي ويمكن أن تنزح الخراجات تحت المراقبة بالتصوير الشعاعي.

المعالجة الغذائية Dietary therapy

هناك بينة على أن النظم الغذائية السائلة liquid diets التي تستند على الأحماض الأمينية (نظام غذائي متوازن العناصر elemental diet) أو على قليل الببتيدات oligopeptides لمدة 4 - 6 أسابيع تكون فعالة مثل الكورتيكوستيرويدات في التحكم بداء كرون رغم أن النكس يُعد شائع عند توقف المعالجة. لا تكون المستحضرات المتوازنة العناصر سائغة بصفة خاصة وغالباً ما يجب إعطاؤها بواسطة

الأملح الصفراوية في القولون إسهالاً الذي يمكن أن يفرَّج بالكوليستيرامين Cholestyramine. تعابر الجرعة المطلوبة مقابل الأعراض، أما جرعة البدء فهي 8 غرامات مرتين يومياً. يمكن للكوليستيرامين أن يرتبط بالعديد من الأدوية وينقص توافرها البيولوجي Bioavailability (راجع الفصل 7).

مُتَلَاَزِمَةُ الْقَوْلُونِ الْمُتَهَيِّجِ

IRRITABLE BOWEL SYNDROME (IBS)

تصيب هذه الحالة 20% من السكان وهي السبب الأكثر شيوعاً للإحالة إلى طبيب الجهاز الهضمي. تتظاهر بضروب من الأعراض المعدية المعوية المتعددة التي تتضمن اضطراباً في عادات الأمعاء (إمساك، إسهال أو كلاهما)، والألم والتطفل البطني. تتظاهر الأعراض المعدية المعوية العلوية بعسرة هضم لا تقرحية (راجع الفصل 31). تحدث جميع هذه الأعراض في غياب المرضيات الواضحة في السبيل المعدي المعوي، ومع ذلك فغالباً ما يكون لدى المصابين مُتَلَاَزِمَةُ الْقَوْلُونِ الْمُتَهَيِّجِ IBS شدوذات في حركية الأمعاء. تكون الملامح الأخرى للحالة فرط التحسس الحشوي؛ يمتلك المصابين مُتَلَاَزِمَةُ الْقَوْلُونِ الْمُتَهَيِّجِ عتبات منخفضة لأجل الألم من التمدد القولوني المُحرض بنفخ البالونات الموضوعة في الأمعاء. يطور نسبة من المرضى أعراض مُتَلَاَزِمَةُ الْقَوْلُونِ الْمُتَهَيِّجِ بعد نوبة التهاب المعدة والأمعاء وأما حالات الكرب الانفعالي فهي عامل مؤثر هام. يُعد من الشائع تشاركتها مع الباثولوجيا النفسية، مع القلق وأحياناً الاكتئاب.

إن الركن الأساسي في المعالجة بعد الاستقصاء الملائم هي طمأنة المريض بأن الاضطراب سليم تماماً وبأن المال جيد. يجب أن يشجع المصابون بالإمساك السائد على زيادة السوائل والألياف في نظامهم الغذائي. قد تؤدي النخالة غير المصنعة unprocessed bran إلى تطبل مزعج وأرياح وغالباً ما يكون العامل الكتلي مثل قشر قمح ispaghula أفضل تحملاً.

يمكن أن يعالج الإسهال بدواء مُضاد للحركية مثل اللوبراميد loperamide، وتصحح الجرعة بحسب الأعراض. تكون فُسفات الكوديين codeine phosphate فعالة على الرغم من أنها قد تسبب تهديّة.

الآزاثيوبرين كبت نقي العظم ويجب مراقبة العدّ الدموي blood count أسبوعياً لأجل الشهرين الأولين من المعالجة وكل شهرين بعد ذلك طالما أُخذَ الدواء.

يتظاهر عدم تحمل الآزاثيوبرين بتوعك، انزعاج بطني وأحياناً بالحمى. يحدث التهاب البنكرياس حتى 5%. عادة ما تنتج هذه التأثيرات بسبب سلسلة الإيميدازول الجانبية Imidazole side chain للحزبة، وقد يكون المركابتوبورين mercaptopurine (وهو آزاثيوبرين بدون سلسلة جانبية) أفضل تحملاً وتتراوح جرعته ما بين 1 - 1.5 ميلي غرام/كغ.

السيكلوسبورين Cyclosporin. لا توجد بينة جيدة بأن السيكلوسبورين فعّال في داء كرون.

الميثوتريكسات Methotrexate يمكن أن يساعد في ضبط نكس داء كرون غير المستجيب للكورتيكوستيرويد أو الآزاثيوبرين. وقد كان نافعاً أيضاً في التهاب القولون التقرّحي. يتحدد استعماله القصير والطويل الأمد بشاكلة واسعة من التأثيرات الضائرة التي تتضمن كبت نقي العظم والتليف الرئوي والكبد (راجع الفصل 10).

حالات أخرى Other conditions

التهاب القولون المجهري

MICROSCOPIC COLITIS

تتملى هذه الحالات بالإسهال: تكون مخاطية القولونية سليمة عياناً ولكن هيستولوجياً قد يظهر إما ارتشاح لمفاوي في المخاطية (التهاب قولون لمفاوي) أو تليف تحت البطانة (التهاب قولون كولاجيني). تُحرض المعالجة بالأمينوساليسيلات على الهدأة بحوالي 50% وقد نحتاج أيضاً للكورتيكوستيرويد.

سوء امتصاص الأملاح الصفراوية

BILE SALT MALABSORPTION

قد ينجم فشل عود امتصاص اللفائفي ileum النهائي للأملح الصفراوية عن داء كرون أو قطع اللفائفي، ويحدث عند العديد من المصابين بالتهاب قولون مجهري. تسبب

relaxation therapy، المعالجة بالتنويم والمعالجة السلوكية المعرفية في حالات مختارة.

الداء الرتجي DIVERTICULAR DISEASE

يصيب الداء الرتجي 5 - 10% من السكان في الغرب فوق عمر 45 عاماً؛ ويرتفع معدل الوقوع إلى 80% عند هؤلاء فوق عمر 80. إن سوء حركة القولون مع ازدياد الضغط داخل القولون، والقوت ذي الدرجة العالية من الكربوهيدرات النقية والفقرية إلى الألياف الغذائية كلها عوامل ممرضة هامة. يعاني بعض المرضى من ألم بطني ينجم من سوء الحركة بينما يبقى الآخرون عديمي الأعراض. تحدث العدوى في الرتج عند الأقلية، مما قد يوجب للتمزق أو تشكّل الخراج.

يستجيب الداء الرتجي المصحوب بالأعراض لزيادة الألياف الغذائية، وإضافة عامل برازي كئلي. تُساعد الأدوية المضادة للتشنج في التحكم بألم تشنج القولون لكن الأدوية المضادة للحركة تشجع على ركود stasis محتويات القولون، وتزيد الضغط داخل القولون، ويجب اجتنابها. يتطلب التهاب الرتج diverticulitis معالجة بمضادات الميكروبات الواسعة الطيف لمدة 7 - 10 أيام (مثلاً السيبروفلوكساسين والميترونيدازول، أو الأمبيسلين، الجنتاميسين والميترونيدازول).

التحصين ضد سرطان القولون

PROTECTION AGAINST COLON CARCINOMA

قد تطور أدوية معينة دوراً مُحصناً ضد سرطان القولون. يتبين السبب على أساس ملاحظة تعبير السيكلوأكسجيناز وهو النظير الإنزيمي COX-2 الذي يزداد في أورام القولون السرطانية، وفي داء السليلاات الغدومي adenomatous polyposis العائلي وهو حالة محتملة الخباثة. توحى البيئة بأن الأسبرين وباقي مضادات الالتهابات اللاسترويدية قد تمارس أثراً مُحصناً من خلال تثبيطها لهذا الإنزيم؛ قد تكون الجرعة المُحصّنة protective dose من الأسبرين أعلى من تلك المستعملة في المرض القلبي الوعائي، ولا بدّ من المقارنة الواضحة بين المنافع مقابل الاعتقارات الناتجة عن المضاعفات، على نحو خاص النزف المعدي المعوي. قد تمتلك مُثبطات

تعطى مضادات التشنج Antispasmodic (انظر أدناه) من أجل الألم البطني، على الرغم من وجود بيئة موضوعية قليلة لنجاعتها من التجارب السريرية ذات الشواهد. تتصاحب البيئة بمضاعفات متغيرة الطبيعة لأعراض متلازمة القولون المتهيج، ويكون لدى المرضى الذين يعانون من هذه المضاعفات معدل عالٍ من الاستجابة للـ Placebo في هذه الحالة. ثمة صنفان رئيسيان من مضادات التشنج، الأدوية المضادة للمُسكارين والأدوية المرخية للعضلات الملساء ذات التأثير المباشر.

الأدوية المضادة للمُسكارين Antimuscarinic drugs

تُحصر هذه الأدوية الانتقال الكولينسي المفعول في النهايات العصبية خلف العقد اللاودية وتسبب ارتخاء العضلات الملساء. قد تكون الأدوية المضادة للمُسكارين التخيلية أي الديسكلومين dicyclomine والبروبانثلين propantheline الأكثر فائدة في متلازمة القولون المتهيج، لكن نجاعتها العلاجية غالباً محدودة بسبب تأثيراتها الأخرى المضادة لفعل الكولين. يمنع استعمال هذه الأدوية عند المصابين بالزرق glaucoma والحالة البروستاتية، ويجب تفاديها في حال الجزر reflux المعدي المرئي.

المُرَخِّيات العضليّة الملساء الأخرى

Other smooth muscle relaxants

المبيفيرين Mebeverine هو مشتق من الريزيرين reserpine الذي يمتلك تأثيراً مباشراً على نشاط العضلات القولونية، يظهر ذلك في فرط الحركة القولونية على وجه الخصوص. بما أنه لا يمتلك نشاطاً مضاداً للمُسكارين، فهو لا يُعرض لحدوث تأثيرات غير مرغوبة مزعجة من هذه المجموعة من الأدوية.

ألفيرين Alverine وزيت النعنع الفلفلي peppermint oil يمتلكان أيضاً نشاطاً مرخياً للعضلات الملساء.

تنفع تجربة الأميتريبتيلين amitriptyline بجرعة منخفضة (10 - 25 ميلي غرام عند الليل) عند المرضى الذين لا يستجيبون لمضادات التشنج، وفي حال الترابط مع الاكتئاب فقد يساعد إعطاء الجرعات الاعتيادية منه أو من باقي مضادات الاكتئاب الأخرى. ثمة مكان للمعالجة الاسترخائية

COX-2 الانتقائية ميزة في هذه الحالة.

الشَّقُّ الشَّرْجِيّ ANAL FISSURE

إن الشقوق الشَّرْجِيَّة مؤلمة بشدة نتيجة تشنج المصرة sphincter. استعملت المراهم المخدرة والعوامل المليئة للبراز كثيراً مع الجراحة (بضع المصرة الجانبي الداخلي) للإصابات الوخيمة، لكن قد يسبب هذا الإجراء سلس البراز نتيجة لفقدان التحكم بالمصرة. يكون البديل بالتطبيق الموضعي للنترات nitrate الذي يؤدي لإلتام ثلثي الشقوق الشَّرْجِيَّة. يُسبب تخفيف المُسْتَحْضَرَات إلى 0.2% إذ إن مثل هذا الاستعمال قد يتصاحب مع الصداع كمضاعفة؛ قد يتطور التحمل. أظهر الحقن داخل المصرة لذَيْفَانِ الوَشِيقِيَّة botulinum toxin أيضاً فعالية في الشَّقِّ الشَّرْجِيّ.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Almroth S, Latham M C 1995 Rational home management of diarrhoea. Lancet 345: 709-711
Eastwood M 1995 The dilemma of laxative abuse. Lancet 346: 1115

Farrell R J, Reppercorn M A 2002 Ulcerative colitis. Lancet 359: 331-340
Ferzoco L B et al 1998 Acute diverticulitis. New England Journal of Medicine 338: 1521-1526
Goyal R K, Hirano I 1996 The enteric nervous system. New England Journal of Medicine 334: 1106-1115
Horwitz B J, Fisher R S 2001 The irritable bowel syndrome. New England Journal of Medicine 344: 1846-1850
Janne P A, Mayer R J 2000 Chemoprevention of colorectal cancer. New England Journal of Medicine 342: 1960-1968
Madoff R D 1998 Pharmacologic therapy for anal fissure. New England Journal of Medicine 338: 257
Midgley R, Kerr D 1999 Colorectal cancer. Lancet 353: 391-399
Podolsky D K 2002 Inflammatory bowel disease. New England Journal of Medicine 347: 417-430
Rabbani G H 2000 The search for a better oral rehydration solution for cholera. New England Journal of Medicine 342: 345-347
Schiller L R 2000 Pathogenesis and treatment of microscopic-colitis syndrome. Lancet 355: 1198-1199
Talky N J, Spiller R 2002 Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? Lancet 360: 555-564
Wright N, Scott B 1997 Dietary treatment of active Crohn's disease. British Medical Journal 314: 454-455

الكبد، السبيل الصفراوي، البنكرياس

Liver, biliary tract, pancreas

- تزداد حساسية الجهاز العصبي المركزي تجاه الأفيونات Opioids، المهدئات والأدوية المضادة للصرع.
- يزداد تأثير مُضادات التخثر الفموية بسبب اختلال عامل التخثر التخليقي.
- يتبدل توازن السوائل والكهارل. قد يكون احتباس الصوديوم أسهل بمُضادات الالتهاب اللاستيرويدية أو الكورتيكوستيرويدات؛ تصبح الوذمة والحين أكثر مقاومة لمفعول المدرات البولية.

تبدلات الحرائك الدوائية في المرض الكبدي

PHARMACOKINETIC CHANGES IN LIVER DISEASE

يمتلك الكبد مدخراً استقلابياً كبيراً، ولا تحدث تبدلات هامة في إيداء الدواء إلا عندما يصبح المرض غير معاوض. يؤثر المرض الكبدي المتغسي Parenchymal مثل المرض الكبدي الفيروسي المزمن أو الكحولي، على النشاط الإنزيمي الاستقلابي الكبدي للدواء أكثر من حالات الركودة الصفراوية الأولية مثل التشمع الصفراوي الأولي، ومع ذلك فسوف تختل فيما بعد تصفية الأدوية التي تطرح أساساً عن طريق الإفراغ الصفراوي.

تؤدي إصابة الخلايا الكبديّة (السمية، مرض مُعديّ infectious) إلى نقص نشاط الإنزيمات المستقبلية للدواء، الذي يعكس تناقص التصفية البلازمية للأدوية التي استُقبلت. ثمة اختلاف كبير بين المرضى، وغالباً ما يترافق مع الأشخاص السليمين.

الملخص

يعد الكبد العضو الأهم حيث تتمثل فيه الأدوية بنويماً. قد تكون بعض المُستقلبات الناتجة عاطلة بيولوجياً، بعضها فعال وبعضها الآخر سام (راجع الفصل 7). يتعرض الكبد إلى تراكيز عالية من الأدوية أكثر من معظم الأعضاء لأن معظم الأدوية تعطى فمويّاً وتمتص من السبيل المعدي المعوي. وهكذا يجب أن تمر الجرعة كاملة عبر الكبد لتصل إلى الدوران المجموعي.

ولهذا السبب يكون الكبد هدفاً سريع التأثير للإصابة بالمواد الكيميائية والأدوية، ويُعد اضطراب الوظيفة الكبديّة سبباً هاماً لشذوذ إيداء Handling الدواء والاستجابة.

الأدوية والكبد

- تبدلات الديناميكا الدوائية والحرائك الدوائية
- وصف العلاج في المرض الكبدي
- الضرر الكبدي المُحرّض دوائياً
- مظاهر المعالجة

الأملاح الصفراوية والحصى الصفراوية
البنكرياس والأدوية

آثار المرض الكبدي Effects of liver disease

تبدلات الديناميكا الدوائية في المرض الكبدي

PHARMACODYNAMIC CHANGES IN LIVER DISEASE

يُظهر المصابون بمرض كبدي وخيم شذوذاً مميزاً في استحابة العضو الانتهاهي تجاه الأدوية. مثال ذلك:

جريان الدم الكبدي والاستقلاب

HEPATIC BLOOD FLOW AND METABOLISM

تحدث تبدلات معقدة في الجريان الدموي أثناء المرض الكبدي. تزداد المقاومة تجاه جريان الدم البابي الكبدي في التشمع، وتُنقِض التحويلات البابية المجموعية وداخل الكبدي من إتياء Delivery الدواء إلى الخلايا الكبديّة.

يتعلق طراز التبدل الناجم عن المرض بالطريقة التي يعالج بها الكبد السليم كل دواء وثمة صنفان عامان هما:

- الأدوية التي تستقلب بسرعة وذات الاستخلاص العالي *highly extracted* تمرر مفرد عبر الكبد. تتحدد تصفية clearance مثل هذه المركبات على نحو طبيعي بالجريان الدموي الكبدي ولكن في حالة مرض كبدي وخيم يُستخلص قسم صغير من الدواء من الدم حيث أنه يمر عبر الكبد نتيجة ضعف وظيفة الخلايا الكبديّة، وتسمح التحويلات البابية المجموعية Portasystemic لنسبة من الدم أن تتجاوز الكبد إجمالاً. لذا يكون التغير السائد في حرائك الأدوية التي تعطي فموياً بأن يزداد توافرها المجموعي *Systemic availability*. لذلك يجب أن تكون الجرعات الأولية لتلك الأدوية والجرعات المداومة Maintenance doses أقل من المعتاد. عندما تكون وظيفة الكبد عليلّة بدرجة وخيمة فإن العمر النصفّي للأدوية في هذا الصنف قد يطول أيضاً.

- الأدوية التي تستقلب ببطء وذات الاستخلاص الضعيف تمرر مفرد عبر الكبد. إن العامل الذي يحدد سرعة إطرار هذا النمط من الدواء هو السعة الاستقلابيّة *Metabolic capacity*، ويكون التبدل الرئيسي الناجم عن المرض الكبدي هو إطالة العمر النصفّي $t_{1/2}$. لذلك فقد نحتاج إلى تطويل الفترة بين جرعات هذه الأدوية، ويزداد زمن الوصول إلى تركيز الحالة الثابتة steady state في البلازما (خمسة أعمار نصفية: $5 \times t_{1/2}$).

بروتين البلازما الرابط للدواء

PLASMA PROTEIN-BINDING OF DRUG

ينقص ارتباط الأدوية مع الألبومين عندما تنخفض التراكيز

البلازمية للألبومين نتيجة تخليق معيب. بالإضافة لذلك، فإن المواد الداعلية المنشأ المتبعة بالمرض الكبدي قد تزيح أدوية من مقرّات ترابطها ببروتين البلازما. تقدم هذه التبدلات نطاقاً لتعزيز النشاط البيولوجي للأدوية، لكن ذلك يعدّ هاماً فقط للأدوية ذات الارتباط الشامل مع البروتين (<90%).

اعتبارات أخرى OTHER CONSIDERATIONS

يرتبط المرض الكبدي الوخيم اللامعاض decompen- sated عند المصابين بعلّة كلوية عادة مع عواقب واضحة لتلك الأدوية التي تطرح بدرجة سائدة عن طريق الكلية. إذ يجب ترشيد الجرعة، عند وجود المرافق، من خلال رصد التركيز البلازمي، ومثال ذلك الثيوفيلين theophylline، والليدوكاين lidocain والفينيتوين phenytoin.

إن هذه التبدلات في الاستجابة الدوائية (على نحو خاص) وفي الاستعداد disposition تؤثر في الوصف، كما هو وارد فيما يلي.

وصف العلاج للمصابين بمرض كبدي

Prescribing for patients with liver disease

إذا كان المرض الكبدي ثابتاً ومُعَاوِضاً على نحو جيد، فإن وصف معظم الأدوية يكون مأموناً safe. يجب إجراء رعاية خاصة عند وجود بيّنة على ما يلي:

- اختلال الوظيفة الكبديّة التخليقية (نقص ألبومين الدم، اختلال تخثر الدم)
- الاعتلال الدماغي الكبدي الحالي أو الحديث
- احتباس السوائل و/أو الاختلال الكلوي
- الأدوية ذات
 - الاستخلاص الكبدي العالي
 - الترابط العالي مع البروتين
 - النسبة ratio العلاجية المنخفضة
 - التأثير المُحمد للجهاز العصبي المركزي.

عندما يخضع الدواء للاستقلاب الكبدي بدرجة مُعتدّة

significant، فيكون الأسلوب المناسب هو إنقاص الجرعة إلى 25 - 50% من الجرعة الطبيعية ومراقبة الاستجابة بعناية. وفيما يلي تعليقات على أمثلة نوعية:

مُحَمَّدَات الجهاز العصبي المركزي CNS depressants.
يجب اجتناب المهدئات والأدوية المضادة للاكتئاب ومُضادات الصرع، أو استعمالها بحرص كبير عند المصابين بمرض كبدي متقدم، لاسيما المصابين باعتلال دماغي كبدي حالي أو حديث. إن تعزيز حساسية الجهاز العصبي المركزي تجاه تلك الأدوية موثق على نحو جيد ويضاف إلى التبدلات في الحرائك الدوائية. إن معالجة مرضى الامتناع عن الكحول المصابين بمرض كبدي مؤكد established باستعمال كلورميثيازول Chlormethiazole يعدُّ خطيراً، خاصة بالاعطاء الوريدي. يجب ألا تعطى جرعات كبيرة أولية لضبط الهياج agitation لأن هذا الدواء، الذي يمتلك في الحالة الطبيعية استخلاصاً كبدياً عالياً، يمكن أن يتراكم بسهولة ليصل إلى تراكيز سمية. لذا يفضل الكلورديازوبوكسيد Chlordiazepoxide.

المسكنات Analgesics قد تُوَرَّث الأفيونيات opiates اعتلالاً دماغياً كبدياً عند المصابين بمرض كبدي لا مُعَاوَض. إذا كان التحكم بالألم التالي للجراحة مطلوباً، فيجب إنقاص الجرعات إلى 25 - 50% من الجرعات الطبيعية. يجب اجتناب التسريب الوريدي الثابت حتى لا يصاب المريض بفرط الجرعة على نحو مخاتل insidiously. يمكن أن يُوَرَّث الكوديين codeine اعتلالاً دماغياً كبدياً بتأثيره المحدث للإمساك فقط. قد يفاقم الأسيرين وباقي مُضادات الالتهاب الستيرويدية NSAIDs اختلال وظيفة الكلية واحتباس السوائل من خلال تثبيط تخليق البروستاغلاندين وقد تُوَرَّث نزفاً معدياً معوياً.

الأدوية القلبية الوعائية Cardiovascular drugs.
البروبرانولول Propranolol (للوقاية من نزف دوالي المَشْنَأ variceal) والمُدَثِّرَات البولية Diuretics (لمعالجة الحَبْن ascites)، انظر أدناه.

الجهاز المعدي المعوي Gastrointestinal system. رَئِمَا

تُوَرَّث مُضادات الحُمُوضَة التي تحتوي كميات كبيرة من الصُّودِيوم احتباس السوائل وتسبب الحَبْن. تسبب المُسْتَحْضَرَات المركزة على الألومنيوم والكالسيوم إمساكاً وقد تُوَرَّث اعتلالاً دماغياً كبدياً، مثلما يحدث باستعمال الأدوية المُضادة للحركية antimotility.

المُسْتَحْضَرَات الهرمونية Hormone preparations.
يجب مراقبة استعمال موانع الحمل بحرص عند المصابين بمرض كبدي ركودي صفراوي، لأنها قد تفاقم اليرقان؛ يسبب الاستعمال المستمر لموانع الحمل الفموية خلال نوبة التهاب الكَبِد الحاد التأثير نفسه. تمتلك المُسْتَحْضَرَات المنخفضة الإستروجين اختطراً أقل من هذه المضاعفات.

الضرر الكبدي المُحَرَّض دوائياً

Drug-induced liver damage

إن طيف الشذوذات الكبديّة الناتجة عن الأدوية واسع، ويتضمن مجاًلاً كاملاً من الآفات الكبديّة من أسباب أخرى. لقد صُنِّفَت الآثار الضائرة الكبديّة في مكان آخر من هذا الكتاب (راجع الفصل 18) وتتضمن ما يلي:

النمط TYPE A (المُزَاد Augmented)

تحدث الإصابة الكبديّة أو الشذوذ الوظيفي عندما تزداد جرعة بعض الأدوية، مما يسبب:

- تداخلاً مع استقلاب البيليرويين وإفراغه. يُتَحَرَّض اليرقان انتقائياً مع أو بدون اضطرابات صغرى في اختبارات وظائف الكَبِد الأخرى؛ عادة ما يحدث الشفاء بإيقاف الدواء. مثال ذلك:

- الستيرويدات المتبادلة على الكربون 17 ألفا C-17α تضعف إفراغ البيليرويين في القنويات الكبديّة؛ يكون الإحصار كيميائياً حيويّاً وليس ميكانيكياً. يتضمن ذلك الستيرويدات الابتنائية التخليقية والإستروجينات المستعملة كموانع حمل فموية؛ يُعد اليرقان الناتج عن الحالة الأخيرة نادراً بالمُسْتَحْضَرَات المنخفضة الجرعة لذا تكون مفضلة.
- الريفامبيسين Rifampicin يُحَلِّ في قَبْط الكَبِد وإفراغه

للبيلرويين؛ قد يرتفع بيلرويين البلازما المقترن واللامقترن خلال 2 - 3 أسابيع من الجرعة.

- حمض الفوسيديك Fusidic acid يتدخل مع إفراغ البيلرويين مسبباً فرط بيلرويين الدم المقترن، لاسيما عند المصابين بالإنتان Sepsis.
- النخر المركزي الفصيصي centrilobular necrosis الناتج عن إنتاج مُستقلبات تفاعلية من جرعة مفرطة من الباراستيامول وأيضاً من رباعي كلوريد الكربون Carbon tetrachloride (المستعمل في التنظيف الجاف) ومواد كيميائية غير طبية أخرى.
- نخر الخلايا الكبدية بالساليسيلات Salicylates، خاصة عند المصابين بأدواء الكولاجين عندما يعطى أكثر من 2 غرام يومياً.
- تبدلات دهنية في الخلايا الكبدية وفشل كبدي بالجرعات العالية من التتراسكينات Tetracyclines؛ يمكن اجتناب ذلك إذا أعطيت جرعة أقل من 2 غرام فمواً وأقل من 1 غرام وريدياً.

النمط TYPE B (العجيب Bizzare)

يمكن أن تسبب بعض الأدوية ضرراً كبدياً بجرعاتها العلاجية، مع أن وقوع الضرر الكبدية منخفض جداً بالجرعة الوحيدة. قد يكتنف الأمراض pathogenesis تنبيه السبل الاستقلابية metabolic pathways التي تؤدي إلى إنتاج مُستقلبات تفاعلية سامة كبدية. كذلك قد تكتنف بعض التفاعلات آليات مناعية موجهة ضد مُستضدات antigens الخلية الكبدية المعدلة لاستقلاب الدواء. تتضمن هذه النماذج ما يلي:

- نخر الخلايا الكبدية الحاد. يختلف هذا التفاعل من كونه اضطراباً عابراً لاختبارات الوظيفة الكبدية إلى التهاب كبد حاد. يمكن أن يُحرّض بالعديد من الأدوية التي تشمل أدوية البنج العام general anaesthetics (هالوثان halothane)، مُضادات الصرع (كربامازيبين carbama-phenytion)، الفينيتوين zepinc، فالبروات الصوديوم

sodium valproate، الفينوباربيتال phenobarbital)، مُضادات الاكتئاب (مثبطات MAO)، الأدوية المضادة للالتهاب الستيرويدية (اندوميثاسين indomethacin، ايبوبروفين ibuprofen)، مُضادات الميكروبات (إيزونازيد، سلفوناميدات، تروفورانتوين) والأدوية القلبية الوعائية (ميثيل دوب، هيدرالازين).

- التهاب كبدي ركودي صفراوي، يحدث ما يشبه اليرقان الانسدادي مع مكون متغير من ضرر الخلية الكبدية. يترابط هذا الطراز بصفة خاصة مع الفينوثيازين phenothiazine المضاد للذهان، خاصة كلوربرومازين chlorpromazine. يحدث اليرقان عموماً خلال الشهر الأول من المعالجة، قد يكون البدء مخاتلاً أو حاداً مع ألم بطني، وقد يتزامن مع ملامح توحى بالأرجية (راجع أعلاه). عادة ما يحدث الشفاء لكن أحياناً قد تتطور صورة تُماثل التشمع الصفراوي الأولي (راجع أعلاه). قد يحدث أيضاً التهاب كبد ركودي صفراوي بالأدوية المضادة للسكري (تولبوتاميد tolbutamide، غليبينكلاميد glibenclamide، كريمامازول carbimazole، كلوربروباميد chlorpropamide).

النمط TYPE C (الاستعمال المستمر Continued use)

- قد تتطور أورام كبدية حميدة عندما تُستعمل ستيرويدات الغدة التناسلية المتبادلة على الكربون 17 ألفا C17-α (مثل الستيرويدات الابتنائية anabolic steroids عادة بجرعتها العالية، وموانع الحمل الفموية) لأكثر من خمس سنوات؛ يزداد اختطار سرطانة الخلية الكبدية أيضاً، على الرغم من أن الاختطار المطلق لكلا المُضَاعَفَتَيْن منخفض جداً. تكون هذه الأورام الكبدية ذات ثَوَعِيَّة عالية highly vascular وقد تسبب التكدس أو الألم البطني الحاد إذا تمزقت أو نزفت.
- قد يتطور التهاب كبد مزمن نشيط بالاستعمال المطول للميثيل دوب، الإيزونيازيد، الدانثرولين dantrolene والتروفورانتوين.
- قد ينتج تليف أو تشمع الكبد عن الاستعمال العلاجي

ذاتياً ويمكن أن يرصد الترقى progress. أما ارتفاع الإنزيمات أكثر من ثلاثة أضعاف فيجب أن يكون داعية لسحب الدواء، حتى إذا كان المريض عديم الأعراض.

مضاعفات التشمع

COMPLICATIONS OF CIRRHOSIS

نزف الدوالي Variceal bleeding

الدوالي هي مفاغرات anastomoses متوسعة بين الجهاز البابي والجهاز الوريدي المجموعي التي تشكل محاولة لتخفيف ضغط الجهاز الوريدي البابي عندما ينخفض الضغط لارتفاع مستمر. تتعرض الدوالي الموجودة أسفل المريء أو في جسم المعدة للتمزق لأنها ذات جدر رقيقة وتتوضع بالضغط تحت المخاطية.

يُعدّ ضغطُ الوريدِ البابِ تابِعاً للمقاومة في الجهاز الوريدي البابي والجريان الدم فيه. تزداد المقاومة الوريدية البابية في التشمع، ويزداد تدفق الدم بتوسع الأوعية الحشوي، ويرتفع نتاج القلب. قد يزداد نزف الدوالي عندما يرتفع مدرج الضغط بين الجهاز البابي والجهاز الوريدي المجموعي أكثر من 12 ميلي متر زئبق.

ينزف 50% من المصابين بارتفاع الضغط البابي من دوالي المريء أو المعدة ويموت نصفهم من مضاعفات النزف الأول. يجب أن يُصحح نقص حجم الدم بفاسحات البلازما plasma expanders ونقل الدم. تكون الإثانات spesis شائعة؛ يرتفع وقوعها من 20% خلال 48 ساعة إلى أكثر من 60% خلال 7 أيام ويجب إعطاء التوقية بمُضاد الميكروبات antimicrobial prophylaxis بالسيروفلوكساسين (1 غرام/يوم). سوف يتوقف حوالي 70% عن النزف تلقائياً. لكن قد يصاب أكثر من نصفهم بإعادة النزف خلال 10 أيام.

نزف الدوالي الحاد Acute variceal bleeding

يُكتفِ التدبير العلاجي تدابير موجهة نحو الدوالي وكذلك لانقاص الضغط الوريدي البابي بطرق دوائية وإجراءات تحويلة الدم shunting.

معالجة الدوالي مباشرة Direct treatment of varices

للميثوتريكسات، كما في الصدفية؛ يُقلّل الاختطار في الحالة الأخيرة بإعطاء جرعة كبيرة أسبوعياً بدلاً من جرعة يومية صغيرة ويرصد الترقى من خلال خزعة من الكبد بعد كل 1.5 - 2 غرام من الميثوتريكسات methotrexate. قد يؤدي التعرض المزمن للأميدارون amiodarone إلى التشمع؛ يمكن أن يسبب هذا الدواء أيضاً صورة شبيهة بالتهاب الكبد الكحولي.

التشخيص والتدبير العلاجي للإصابة الكبدية

المعرضة دوائياً

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY

- ضع إمكانية حدوث ذلك بالحسبان دوماً. خذ بحرص القصة الدوائية Drug history، التي تتضمن الأدوية المتأخّاة بدوّن وصفة OTC وعلاجات الطب البديل المتعم.
- يجب استبعاد السبببات الفيروسية لالتهاب الكبد عند المرضى.
- يجب أن تفرق آفات الركود الصفراوي، التي قد تبرا resolve ببطء بسحب الدواء، عن الأسباب الأخرى لليرقان الانسدادي، بشكليه داخل الكبد وخارج الكبد.
- قد يُسبب مرض الكبد المستبطن التباساً تشخيصياً، مثل المريض الكحولي الذي يتناول أدوية مُضادة للسُّل antituberculosis. يُعد من الحكمة قياس اختبارات الكبد قبل البدء بالمعالجة بأي دواء موثق باحتمال سميته للكبد.
- إن جرعة الكبد محدودة الاستعمال في التشخيص، على الرغم من أن ملامح معينة، مثل الارتشاح اليوزيني eosinophil، قد تُقدّم كمؤشر لمرض كبدي مُحرض دوائياً.
- إن التحدي التشخيصي ذو خطورة قصوى من أجل التفاعلات الكبدية لأنه قد يورث فشلاً كبدياً خاطفاً؛ تكون الإجراءات أسلم في التفاعلات الركودية الصفراوية.
- يُفيد رصد اختبارات وظائف الكبد في الأسابيع المبكرة من المعالجة في كشف التفاعل الوشيك لبعض الأدوية مثل الإيزونيازيد isoniazid. غالباً ما تتحدد الشذوذات الصغيرة (الإنزيمات النافلة للأمين المصلية أقل مرتين من الطبيعي)

يملك نشاطاً بيولوجياً لمدة 3 - 4 ساعات، وهو فعال بحقن البلعة bolus كل 4 ساعات، وعادة لمدة 48 - 72 ساعة. يُعد علاجاً مساعداً مفيداً للتنظير الداخلي وينقص من عود النزف.

ينقص السوماتوستاتين ومضاهيه التخليقي الأوكريوتيد octreotide الضغط الوريدي البابي بإنقاصهما جريان الدم الحشوي. يتميز الأوكريوتيد بمدة فعل أطول إذ يمكن إعطائه كبلة حقن bolus injection بدلاً عن التسريب الوريدي الثابت الذي يحتاج إليه السوماتوستاتين. يمكن استعماله كبديل عن التريليرسين، يملك نجاعة ودواعي استعمال مُشابهة.

يحتاج المرضى الذين يستمرون بالنزف على الرغم من الإجراءات السابقة إلى الجراحة (ربط أو قَط transection الدوالي) أو وضع استنت stent (واقية الطعم، دعامة) بين فروع أوردة وريد الباب داخل الكبد والأوردة (المجموعية) الكبديّة تحت المراقبة الشعاعية. يعدّ الاستنت الآن الطريقة المفضلة عند حوالي 10 - 15% من المصابين بنزف حاد مقاوم للمعالجة الاعتيادية، وأيضاً من أجل التدبير العلاجي المديد عند المرضى الذين يصعب مساعدتهم بالطرق الأخرى (انظر أدناه).

الوقاية من نزف الدوالي

Prevention of variceal bleeding

المعالجة بالتنظير الداخلي Endoscopic therapy (كما سبق)، تتم على نحو مُفضل بالربط الشريطي، الذي يُكرر بفترات أسبوعية حتى تنطمس obliterated جميع الدوالي، هو حالياً معالجة الاختيار؛ إذ ينقص من وقوع عودة النزف بنسبة 50 - 60%.

المعالجة الدوائية Pharmacological therapy. تنقص

مُحصرات بيتا اللانثائية، مثل البروبرانولول propranolol أو النادولول nadolol، نتاج القلب (مُناهضة مُستقبلة β_1) وتعرض على التقبض الوعائي الحشوي (تسمح مُناهضة مُستقبلة β_2 بعدم معاكسة unopposed التقبض الوعائي الأدرينسي الفعل ألفا). ينقص نكس النزف بحوالي 40%.

بالتنظير الداخلي هي المُفضلة. إن الربط الشريطي Band ligation، الذي تكون فيه الدوالي مخنوقة strangulated بتطبيق أشرطة مرنة elastic bands صغيرة له مضاعفات أقل من المُعالجة بالتصليب sclerotherapy، التي تُكثف حقن مادة مصلبة sclerosant داخل الدوالي وحولها لكن قد تؤدي إلى التهاب مريئي أو تضيق أو انصمام بالمادة المصلبة. يُسيطر على النزف بكلا الطريقتين عند حوالي 90% من المرضى، وتنقص عودة النزف إذا جرى توليف هذه المعالجة المباشرة مع إنقاص الضغط البابي (انظر أدناه).

يمكن أن يطبق الضغط المباشر على الدوالي بغرز أنبوب قابل للنفخ ثلاثي اللمعة triple-lumen (سنگستاكين Sengstaken) الذي يتاخم abuts الموصل المعدني المريئي ويضبط النزف بحوالي 90%؛ تشيع عودة النزف عندما يسحب الأنبوب وقد يترافق استعماله بحدوث الرشف aspiration أو التفرح المريئي أو الانتقاب.

إنقاص ضغط الوريد البابي Reduction of portal

pressure. إن الفازوبرسين vasopressin (الهَرْمُونُ المضاد لإذْوَارِ البول، راجع الفصل 37)، بالإضافة إلى فعله على القنوات الجامعة الكلوية (من خلال مستقبلات V_2)، يُضيق العضلات الملساء (مستقبلات V_1) في الجهاز القلبي الوعائي (لذلك سمي بهذا الاسم)، ولاسيما في الأوعية الدموية الحشوية، حيث يُنقص جريان الدم في الجهاز الوريدي البابي. لسوء الحظ، فقد يحدث تضيق الأوعية التاجية، وهنا يتوجب سحب المعالجة عند حوالي 20% من المرضى بسبب إقفار العضلة القلبية. ينقص ثلاثي نترات الغليسيريل Glyceryl trinitrate (بطريق الأدمة، تحت اللسان، أو وريدياً) من الاختطار القلبي ومن ميزاته الأخرى، أنه ينقص المقاومة الوريدية البابية الضغط البابي.

يُصنّف الفازوبرسين بسرعة من الدوران ويجب أن يعطى تسرياً وريدياً مستمراً. يفضل الآن مُضاهيه التخليقي terlipressin (فازوبرسين - ثلاثي غليسيريل - الليزين). تتحول هذه الطليعة الدوائية (أو سليفة الهَرْمُون hormogen) في الأحياء إلى الليزين فازوبرسين الفعال في الأوعية والذي

لما كان البروبرانولول يستخلص كله بعد مرور وحيد عبر الكبد، فقد لا يمكن التنبأ بترافره المجموعي عند المصابين بالتشمع وفرط ضغط الدم البوابي نتيجة الاختلافات في الجريان الدموي الكبدي والبوابي/التحويلات المجموعية. يجب أن تصحح جرعة البروبرانولول على نحو مثالي (يعطى مرتين يومياً) بقياس مدرّج الضغط الوريدي البوابي/المجموعي؛ فإذا كان ذلك غير عملي، تُرصد سرعة النبض في حالة الراحة، تحقق هذه الغاية تناقص بنسبة 25%. قد يُقاوم تناقص نتاج القلب اختلال وظيفة الكلية واحتباس السوائل. إن مدة فعل النادولول، أطول ويعطى مرة واحدة يومياً.

الحَبَن ASCITES

يتطور الحَبَن عند حوالي 50% من المصابين بالتشمع خلال 10 سنوات من التشخيص ويتوقع أن يموت حوالي 50% من هؤلاء خلال سنتين. إن العملية التي يتشكل فيها الحَبَن في التشمع ليست مفهومة تماماً ولكن يبدو أنها تُكثف تراكم مواد موسعة للأوعية، تنشيط جملة الرنين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون (مما يسبب احتباس الكلية للماء والصوديوم)، وإنتاج الهرمون المضاد لإذراج البول (مما يسبب نقص صوديوم الدم نتيجة تخفيف dilution، وليس عَوَز، صوديوم البلازما).

التدبير العلاجي للحَبَن Management of ascites

إن الغاية هي تخفيض حدوث بيلة الصوديوم natriuresis التي تتبعها فقدان الماء. يُعد تقييد السوائل غير ضروري ما لم ينخفض صوديوم البلازما لأقل من 120 ميلي مول/لتر. يجب أن يتضمن التدبير العلاجي الأولي بزلاً تشخيصياً لسائل الحَبَن إذ تتسبب التهاب الصفاق الجرثومي العفوي في مضاعفات تصل حتى 25% من المرضى الذين يتجلى المرض عندهم.

إن التوليفة المكونة من الراحة في الفراش (التي تخفض نشاط رنين البلازما) وتقييد الصوديوم القوتي فعالة عند حوالي 10% من المرضى لكن عادة ما تكون المعالجة بمدرات البول. إن الدواء الأحدث هو السيرونولاكوتون لكن يحتاج

تأثيره الأعظمي حوالي الأسبوعين ليتطور ويستقلب إلى منتجات ذات مدة فعل طويلة، مثل الكانريون canrenone وعمره النصفى حوالي 10 - 35 ساعة. ثمة مُدر بول عروى loop diuretic، مثل الفوروسيميد، يُعطى في توليفة، الذي يساعد أيضاً في معاكسة فرط البوتاسيوم المحرض بالسيرونولاكوتون. تعمل نسبة الجرعة dose ratio من السيرونولاكوتون 100 ميلي غرام والفوروسيميد 40 ميلي غرام على نحو جيد، وقد تزداد كل 3 - 4 أيام حتى تصل إلى الجرعة القصوى من السيرونولاكوتون 400 ميلي غرام + الفوروسيميد 160 ميلي غرام.

يجب مراقبة وزن الجسم وإفراغ الصوديوم البولي. يتعرض المصابون بالوذمة وبالحَبَن إلى فقدان وزن سريع. عندما تكون الإصابة بالحَبَن فقط فيجب أن لا يزيد نقص الوزن عن 0.5 كيلو غرام/يومياً، الذي يشكل المعدل الأعظمي الذي يمكن فيه للسوائل أن تنتقل من الجوف الصفاقي إلى الدوران. يُؤهب خلق التوازن السليبي للسوائل إلى اختطار نقص حجم الدم، اضطراب الكهارل، الاختلال الكلوي وفي النهاية إلى الاعتلال الدماغى الكبدي. يجب أن يفقد المرضى الوزن إذا ازداد إفراغهم للصوديوم البولي عن ذلك المُقدّم بالقوت؛ الذين لا يستجيبون على الرغم من مُخرج الصوديوم البولي العالي غالباً ما يتناولون الصوديوم الإضافي في قوتهم أو مداوهم، مثل مُضادات الحموضة. يسبب السيرونولاكوتون الشدي المؤلم عند الرجل، يفيد الأميلوريد (10 - 40 ميلي غرام/يوم) ذي الفعل السريع كبديل.

يفيد البزل البطنى paracentesis خاصة عند وجود حَبَن شديد؛ يؤدي التزح drainage السريع لحوالي 5 ألتار من سائل الحَبَن إلى تفريج فوري للإزعاج وتحسين ديناميكية الدوران. إذا لم تكن وظيفة الكلية منقوصة، فإن البزل الزائد يُعد مأموناً ويمكن أن يستعمل كمساعد للمعالجة بالمدر البولي لتقصير البقاء في المستشفى. عندما تُتسرح أكثر من 5 ألتار فعادة ما تُسرب مواد غروانية أو الألبومين (6 - 8 غرام لكل لتر من السوائل المنزوعة) للوقاية من نقص حجم الدم hypovolemia.

الاعتلال الدماغي الكبدي

HEPATIC ENCEPHALOPATHY

قد تُورث العدوى أو النزف المعدي أو الاستعمال غير الحكيم للمهدئات والمدرات البولية اعتلالاً دماغياً كبدياً عند المصابين بالتشمع. تُعد الفيزيولوجيا المرضية معقدة ولكن يبدو أن الأمونيا ammonia لها دور المركزي. تستخلص الأمونيا، الناتجة على نحو رئيسي من فعل الجراثيم القولونية الحاوية على اليورياز urease-containing bacteria، على نحو طبيعي من الدم البابي الكبدي، لكن عند وجود تحويلة بايية/مجموعية واحتلال في الاستقلاب الكبدي، فإنها تصل إلى تركيز عالي في الدم وتصيب الدماغ على نحو ضائر. لذلك طُوِّرت تدابير علاجية تحد من إنتاج الأمونيا.

لاكتولوز Lactulose. يفعل اللاكتولوز كملين تناضحي لتعجيل تصفية المواد المحتملة السمية في السبيل المعدي المعوي. إضافة إلى إنه يُستقلب من قبل الجراثيم القولونية إلى حمضي اللاكتيك lactic acids والأسيتيك acetic اللذين يشبطان نمو الكائنات الحية المنتجة للأمونيا، و، بخفض الباهاء pH، يُنقصان الانتشار اللاأيوني للأمونيا (مادة أساسية) من القولون إلى مجرى الدم. إن الجرعة الصحيحة هي التي تنتج 2 - 4 من البراز الحمضي اللبني الرخو soft acidic stools يومياً (عادة 30 - 60 ميلي لتر/يومياً). قد تُخفف زيادة هذه الجرعة المريض. عندما يُقدم اللاكتولوز للاستعمال المديد، فلا توجد أسس رشيدة لإعطائه للمرضى بعد جرعة مفرطة من الباراسيتامول، للتوقي من الاعتلال الدماغي الكبدي.

إنقاص البروتينات من القوت Reduction of dietary

protein يُقلل إنتاج الأمونيا وقد استعمل على نحو مطول للوقاية من الاعتلال الدماغي الكبدي. إن أي منفعة محتملة ضد الاعتلال الدماغي يجب أن تُحاط بمعرفة أن معظم مرضى الداء الكبدي الوخيم مُصابين بسوء التغذية malnourished. تُعد البروتينات من مصادر نباتية غالباً أفضل تحملاً من البروتينات المشتقة حيوانياً، على الأقل جزئياً لأنها تحتوي أليافاً أكثر تعجل العبور عبر الأمعاء.

يثبط كل من النيوميسين والنترونيدازول الجراثيم المنتجة لليورياز وهما مفيدان، لكن استعمالهما المديد مُقيد بسبب سميتها.

المرض الكبدي المتواسط مناعياً

Immune-mediated liver disease

التهابُ الكبِدِ المزمنُ الفَعَالُ بِالمَنَاعَةِ الذَّاتِيَّةِ

AUTOIMMUNE ACTIVE CHRONIC HEPATITIS

يتميز المرض الالتهابي المزمن في الكبِدِ بترابطه مع أضداد ذاتية دورانية وتراكيز عالية من الغلوبولين المناعي المصلي. يترقى إلى التشمع إذا لم يعالج، لكن تستجيب الحالة جيداً لكابتات المناعة. ينتفع حوالي 80% من المصابين بوساطة الريدنيزولون prednisolone الذي يجب أن يستمر لمدة طويلة لأن معظم المرضى يَنكُسون إذا سحب الدواء. إن الآزاثيوبرين Azathioprine (1 ميلي غرام يومياً) فعّال كعامل مُوفر للستيرويد، وعادة ما يسمح بإنقاص الريدنيزولون إلى 5 - 10 ميلي غرام يومياً. تسمح زيادة الآزاثيوبرين إلى 2 ميلي غرام/كيلو غرام بإنقاص أكثر لجرعة الريدنيزولون لكن قد تنتج سمية دموية لذا يجب إجراء عَدَدِ دَمَوِي Blood count كل شهرين.

التشمع الصفراويّ الأولي

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS (PBC)

يصيب الداء الكبدي الركودي الصفراويّ المزمن واحداً من كل 4,000 شخص في المملكة المتحدة، وتكون الحكة علامة مبكرة شائعة، ويمكن أن يساعد بإعطاء الكوليستيرامين cholestyramine. يؤدي الركود الصفراويّ المزمن إلى سوء امتصاص الفيتامينات الذوّابة بالدهن، خاصة الفيتامين D، ويجب أن يصبح القوّز لاجتناب تَلَيُّنِ العِظام osteomalacea. أن سببَيّات aetiology التشمع الصفراويّ الأولي غير معروفة ولكن يوحى ارتفاع عيارات ضد المتقدّرات antimitochondrial antibody عند معظم المرضى باكتشاف آليات مناعية. لا توجد معالجة فعّالة. تُرَجَّح التأثيرات الضائرة

توسط مناعي للخلايا الكبدية المنعدية بالفيروس؛ إذا اختلت الوظيفة الكبدية قبل الاستعمال العلاجي للألفا إنترفرون فيجب أن تُراقب بعناية لأنه قد يُورث فشلاً كبدياً.

اللاميفودين Lamivudine، المضاهي للثوكليوزيد nucleoside analogue، يبطئ تناسخ دنا DNA فيروس التهاب الكبد B وينقص الالتهاب الكبدي. يتحول المصل عند حوالي 17% من المرضى من أضرار إيجابية إلى أضرار سلبية لالتهاب الكبد B بعد سنة من المعالجة. قد تكون المعالجة المديدة ضرورية ويعد الدواء جيد التحمل.

تَمْنِيع التهاب الكبد البائي Hepatitis B immunisation

لقاح التهاب الكبد البائي Hepatitis B vaccine (المستضد السطحي لفيروس B العاطل المُعزّز adsorbed على هيدروكسيد الألومنيوم المُساعد) يقدم مَنَاعَةً فاعلة active immunity ضد عدوى التهاب الكبد البائي، ويعطى للأفراد المرتفعي الخطر في البلدان المنخفضة التوطنية endemicity، يتضمن ذلك العاملين في الرعاية الصحية. تستمر المناعة لمدة 5 سنوات على أقل تقدير ويمكن أن تكمل بمحقن مُعزّزة.

الغلوبيولين المناعي لالتهاب الكبد البائي Hepatitis B B

immunoglobulin (البلازما المجمعة المنتقاة من أجل معايرة أضرار الفيروس) يُقدم مناعة اتقائية لا فاعلة تالية للتعرّض post-exposure مثل الإصابة العارضة بوحز الإبر needlestick. ينتقل الفيروس في البلدان التي يرتفع فيها انتشار التهاب الكبد البائي الفيروسي عامودياً (من الأم إلى الطفل). إن الالتقاء المناعي للفاعل بالغلوبيولين المعطى للطفل عند الولادة، الذي يُقْبَع بالتلقيح، يُعد فعالاً في وقاية الحامل المزمّن chronic carriage. يجب أن يؤدي التلقيح الجموعي mass إلى إنقاص وقوع سرطانات الخلايا الكبدية الأولية، ولكن لم يُنفذ في بعض بلدان العالم الثالث لأنه يحتاج إلى تمويل funding.

التهاب الكبد الدلتائي HEPATITIS (D)

يتناسخ هذا الفيروس فقط بوجود التهاب الكبد البائي B. يعد ألفا إنترفرون أقل فعالية من الأشكال الأخرى لالتهابات الكبد الفيروسية، يعطى استجابات مستمرة عند حوالي 15%

للريدنيزولون على منافعه، لكن البوديزونيد budesonide الآن تحت التقييم لأنه يستخلص بدرجة عالية في الكبد وبالتالي يتوافر على نحو ضئيل في الدوران الجموعي. يحسّن حمض يورسوذيوكسيك كولييك ursodeoxycholic acid 10 - 15 ميلي غرام/ كيلو غرام/ يومياً اختبارات وظيفة الكبد الكيميائية الحيوية، لكن يبدو أنه لا يطيل البقاء أو يقي من المضاعفات.

التهاب الكبد الفيروسي Viral hepatitis

التهاب الكبد الألفي HEPATITIS A

يمكن الحصول على المناعة اللافاعلة passive بالحقن العضلي i.m. للغلوبيولين الذي يحتوي أضراراً للفيروس (الغلوبيولين المناعي الطبيعي المهيأ من بلازما مجمعة pooled plasma من متبرعين معروفين المناعة) التي تمنح تحصيناً مؤقتاً للمسافرين الذين يزورون المناطق التي يتوطن فيها الفيروس endemic. يفضل الآن التمنيع الفاعل active بلقاح التهاب الكبد A؛ تتطلب الأضرار المُحصّنة حوالي الأسبوعين حتى تتطور.

التهاب الكبد البائي HEPATITIS B

يشكل الحَمَلَة المزمّن في المملكة المتحدة 5% من المصابين بالتهاب الكبد B لكنه يُعد أكثر شيوعاً عند المرضى المُتقوصي المناعة وعند المجموعات العالية الخطر التي تتضمن اللواطيين homosexuals ومعاقري Abusers الدواء وريدياً. يشكل الحَمَلَة المزمّن في أجزاء من آسيا وأفريقيا، حوالي 50% من السكان. يوجد عالمياً حوالي 300 مليون حامل مزمن لفيروس التهاب الكبد البائي ويعدّ السبب الأهم لسرطانات الخلايا الكبدية الأولية primary hepatocellular carcinoma.

ألفا إنترفرون Interferon alfa (راجع الفصل 14) يعطى لمدة 4 - 6 أشهر الذي يعمل على تصفية مديدة لفيروس التهاب الكبد البائي B من البلازما عند 25 - 40% من المرضى. يُسبق هذا التأثير على نحو مميز بارتفاع الإنزيمات الناقلة للأمين transaminases التي تعكس تحوّل ذِي

من المرضى.

التهاب الكبد (C) HEPATITIS (C)

يصبح معظم الأفراد المصابين بعدوى التهاب الكبد الفيروسي C حَمَلَةً لأمَد طويل. تصيب العدوى الزمنة بالتهاب الكبد الفيروسي C ما مقداره 170 مليون فرداً حول العالم. سوف يترقى حوالي ثلث هؤلاء إلى التَشَمُّع مع المضاعفات المصاحبة التي تتضمن سَرَطَانَةَ الخَلايا الكَبِدِيَّة، على مدى فترة 30 - 40 عاماً. تنشأ عدوى التهاب الكبد C في العالم الغربي على نحو رئيسي من معاورة الدواء drug abuse.

تؤدي المعالجة بالـ *interferon alfa* إنترفرون ألفا لكبت الرنا RNA الفيروسي لالتهاب الكبد C وتحسين الالتهاب الكبدي عند حوالي 40%، لكن يَتَكَسَّر النصف على الأقل عند إيقاف المعالجة. كثيراً ما تتعزز الاستجابة بتوليفة ألفا إنترفرون مع الريبافيرين *ribavirin*، فتحصل هدأة مستمرة حتى 70%؛ يُعد العمر، مدة العدوى والنمط الجيني الفيروسي viral genotype من بين العوامل التي تحدد الاستجابة. يخضع ألفا إنترفرون للتصفية السريعة، على نحو رئيسي من الكلية (العمر النصفى $t_{1/2}$ 4 ساعات)، ويجب أن يعطى حقناً تحت الجلد ثلاث مرات بالأسبوع. إن زيادة الوزن الجزئي للدواء باقترانه مع الغليكول بولي إيثيلين polyethylene glycol (pegylation) يطيل العمر النصفى حتى 40 ساعة، مما يسمح بحقنه مرة واحدة أسبوعياً. يبدو أيضاً أن pegylation يعزز نجاعة ألفا إنترفرون، بزيادة زمن التعرض للفيروس.

يجب أن تدوم المعالجة 6 - 12 شهراً ولكن يجب أن توقف بعد 3 أشهر إذا استدامت الرنا الفيروسي RNA. قد يَحْدُث الاكتئاب، الهياج، الصداع والتوعك من المعالجة. يقيد استعماله حالياً للمصابين بتبدلات نخرية التهابية وخيمة في خزعة الكبد (الذين يعتقد بأنهم أكثر اختطراً للترقى إلى التَشَمُّع).

الحصيات الصفراوية Gallstones

يمكن أن يستعمل حمض ميسو دِيوكسي كولييك

Ursodeoxycholic acid أسبوعياً ليذيب الحصيات الصفراوية الكوليستيرولية؛ فهو يُعزِّز تجميعية الحمض الصفراوي ولذلك يحسن ذَوَابَيَّة solubility الكوليستيرول في الصفراء. يتحدد استعماله عند المرضى ذوي مرارة gallbladder وظيفية الذين يمتلكون حصيات صغيرة غير متكلسة. أما الجرعة فهي 8 - 12 ميلي غرام لكل كيلو غرام/يومياً فموياً، قد تستمر المعالجة حتى الستين ويُعد النكس شائعاً.

البَنكرياس Pancreas

الإنزيمات الهضمية DIGESTIVE ENZYMES

في القصور البنكرياسي الخارجي الإفراز *exocrine*، تكون الغاية من المعالجة الوقاية من فقدان الوزن والإسهال، عند الأطفال، لصيانة النمو الكافي. إن مشكلة وصول الإنزيم بدرجة كافية إلى الإثنا عشري على نحو متزامن مع الطعام ليست بسيطة كما يبدو. يختلف التفريغ المعدي حسب تركيب الوجبات، فمثلاً تسبب الوجبات المرتفعة الدهن أو الكالوري أو البروتين تأخر التفريغ المعدي، وتتحرب الإنزيمات البنكرياسية المأخوذة فموياً بالحمض المعدي. من ناحية أخرى، يكفي عُشر النتاج البنكرياسي الطبيعي للوقاية من الإسهال الدهني. يُحسن كبت الحمض بمضخات مضخة البروتون نجاعة efficacy الإنزيم البنكرياسي المضاف.

تختلف المُسْتَحْضَرَات من أصل حيواني بالفاعلية potency. يبدو إن البَنكرياتين *Pancreatin*، مثل *Cotazym* و *Nutrizym*، مقبول. إن المساق العلاجي المعقول هو البدء عند المريض بالجرعة الموصى بها من المُسْتَحْضَر المعول عليه والذي يتفاوت بحسب احتياج الفرد، وحجم الوجبات وتركيبها. تتوافر مُسْتَحْضَرَات مغللة مَعَوِيَّاً enteric coated formulations (بَنكرياتين حبيبات، أقراص). يجب عدم استعمال الإنزيمات البنكرياسية العالية الفاعلية عند المصابين بالتليف الكيسي لأنها تسبب تضيقات لغائفية أعورية *ilcoacal* وتضيقات معوية غليظة.

GUIDE TO FUTURE READING

- Dusheiko G 1999 A pill a day, or two, for hepatitis B? *Lancet* 353: 1032-1033
- Jalan R, Hayes P C 1997 Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet* 350: 1309-1315
- Krige J E J, Beckingham I J 2001 Portal hypertension — 1: varices. *British Medical Journal* 322: 348-351; also Portal hypertension — 2: ascites, encephalopathy, and other conditions. 322: 416-418
- Koff R S 1998 Hepatitis A. *Lancet* 351: 1643-1649
- Lauer G M, Walker B D 2001 Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 345: 41-52
- Lee W M 1997 Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine* 337: 1733-1745
- Martin P-Y et al 1998 Nitric oxide as a mediator of haemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 339: 533-541
- Mas A, Rodes J 1997 Fulminant hepatic failure. *Lancet* 349: 1081-1085
- Ryder S D, Beckingham I J 2001 Chronic viral hepatitis. *British Medical Journal* 322: 219-221
- Sharara A I, Rockey D C 2001 Gastroesophageal variceal haemorrhage. *New England Journal of Medicine* 345: 669-681
- Schafer D F, Sorrell M F 1999 Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 353: 1253-1257
- Steer M L et al 1995 Chronic pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 332: 1482-1490
- Steinberg W, Tenner S 1994 Acute pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 330: 1198-1210
- Tilg H, Diehl A M 2000 Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine* 343: 1467-1476
- Trauner M et al 1998 Molecular pathogenesis of cholestasis. *New England Journal of Medicine* 339: 1217-1227

التهاب البنكرياس الحاد ACUTE PANCREATITIS

لقد اختبر العديد من الأدوية للبحث عن تأثيرها النوعي، ولم يظهر منها أي منفعة مقنعة. إن المتطلبات الرئيسية للمعالجة هي ما يلي:

- تقديم تسكين كاف. تعد الأفيونيات opioids مقنعة عموماً؛ يبدو أن سيئتها المحتملة بتقلص مصرة أودي Oddi (وتؤخر من جريان الإفراز البنكرياسي) تغلب على نجاعتها المسكنة؛ غالباً ما يفضل البوبرينورفين buprenorphine.
- تصحيح نقص حجم الدم hypovolemia الناجم عن نضح exudation كميات كبيرة من السائل حول البنكرياس الملتهب. ربما يُحتاج إلى البلازما أو الدم إذا هبط الهيماتوكريت؛ قد يُحتاج إضافة لذلك إلى حجوم كبيرة من المحاليل الكهرلية للمحافظة على الجريان البولي.

الأدوية والبنكرياس

DRUGS AND THE PANCREAS

تتظاهر التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً بالتهاب البنكرياس الحاد. يُترابط أقواها مع معاقرة الكحول. إن كالسيوم البلازما المرتفع، بما في ذلك الناتج عن فرط الفيتامين D، والتغذية بالحقن يزيد أيضاً من الاختطار. تُعد الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids، الديدانوزين didanosine، الآزاثيوبرين azathiopurine، المدرات البولية (التي تتضمن الثيازيدات thiazides والفوروسيميد frusemide)، فالبروات الصوديوم sodium valproate، الميسالازين mesalazine والباراسيتامول (بجرعته المفرطة) ذات علاقة سببية أيضاً.

الجهاز الصَّمَاوِيّ، الحالات الاستِقْلَابِيَّة

ENDOCRINE SYSTEM, METABOLIC CONDITIONS

الكورتيكوستيرويدات الكظرية، المناهضات، الموجهة القشرية

Adrenal corticosteroids, antagonists, corticotropin

إمدادات التجارب السريرية.

اصطنع الكورتيزون *cortisone* من الأحماض الصفراوية بكميات كافية للتجارب السريرية في عام 1948، ونشرت معلومات حول قدرته الشديدة على تحريض هذأة التهاب المفصل الروماتويدي في السنة التالية. أدرك أن الكورتيزون خامل بيولوجياً *biological inert* وأن الهرمون الطبيعي الفعال هو الهيدروكورتيزون (كورتيزول *cortisol*) في عام 1950. اصطنع عدد كبير من الستيرويدات التخليقية بعد ذلك وعُرضت على الطبيب السريري. اشتقت من مواد طبيعية (على نحو رئيسي من ستيرولات نباتية)، تقارب ببنيتها الستيرويدات. إن الغاية الرئيسية من البحث هو إنتاج ستيرويدات ذات فعل انتقائي أكثر من الهيدروكورتيزون، حيث تُعرض ضروياً مختلفة أكبر من التأثيرات المرغوبة عند أي مريض ليس لديه معاناة من قصور كظري. أدخل الكورتيزون في الوقت نفسه تقريباً، أصبحت الموجهة القشرية متوافرة للاستعمال السريري.

الستيرويدات الكظرية ومضاهياتها التخليقية

Adrenal steroids and their synthetic analogues

تتضمن الهرمونات التي تنتج من قشر الكظر الهيدروكورتيزون (كورتيزول) وبعض الأندروجينات والإستروجينات، يضبط تخليقها وإطلاقها من قبل الجهاز الوطائي والنخامي، والألدوستيرون، الذي يعتمد تخليقه البيولوجي كثيراً على جُملة الرنين - أنجيوتنسين.

الملخص

- الستيرويدات الكظرية ومضاهياتها التخليقية
- آليات الفعل
- الأفعال: القشرانيات المعدنية، القشرانيات السكرية
- الستيرويدات الكظرية الفردية
- الحرائك الدوائية
- جداول الجرعات
- اختيار الستيرويد الكظري
- التأثيرات الضائرة للمعالجة الدوائية المجموعية
- الستيرويدات الكظرية والحمل
- الاحتياطات خلال المعالجة المزمنة: معالجة العلل الداغلة
- Intercurrent illness
- الجرعات وطرق الإعطاء
- دواعي الاستعمال
- الاستعمالات: المعالجة بالإعاضة، المعالجة الدوائية
- سحب المعالجة الدوائية
- تثبيط تخليق الستيرويدات الكظرية
- المناهضة التنافسية
- الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) (الموجهة القشرية).

نشر الدكتور ترماس أديسون، في عام 1855، بمساعدة زملائه الأفراد *monograph* المشهورة "التأثيرات البنيوية لمرض المحافظ فوق الكظرية" (داء أديسون). تُمنيت الأهمية الحيوية لقشر الكظر في أواخر عام 1920 وكذلك تم تمييز بين الهرمونات المفردة من قشر الكظر واثبه.

جرى الحصول على العديد من الستيرويدات المبلورة من الخلاصات القشرية في عام 1936، لكنها لم تكن كافية لتوفير

اصطُنع العديد من المضاهيات analogues التي فُصلت أفعالها الرئيسية.

عندما يفشل قشر الكُظُر (داء أديسون) فتوفر الستيرويدات للمعالجة بالإعاضة، لكن الاستعمال الطبي الرئيسي هو من أجل التأثيرات المضادة للالتهاب والكابتة للمناعة (المعالجة الدوائية). تتحقق هذه التأثيرات عندما تعطى هذه الأدوية بجرعات أعلى من تلك المطلوبة للإعاضة الفيزيولوجية. إن العديد من التأثيرات الاستقلابية التي تعد ذات أهمية كبيرة لوظيفة الجسم الطبيعية، أصبحت تأثيرات ضائرة. ثمة جهود قد بذلت نحو فصل تأثيرات القشريات السكرية عن القشريات المعدنية¹. ولا تمتلك بعض الستيرويدات، مثل الديكساميثازون، فعالية قشرية معدنية. لكن لم يثبت بعد إمكانية فصل التأثيرات القشرية السكرية عن بعضها، فإذا استعمل الستيرويد لفعله المضاد للالتهاب يبقى هناك اختطار، لحدوث تخلخل العظم osteoporosis والسكري diabetes.

سيتم في هذا الفصل وصف تأثيرات الكورتيزون والستيرويدات الأخرى المختلفة. يُقصد بالستيرويد الكُظري adrenal steroid تلك المادة التي تمتلك فعالية شبيهة بالكورتيزون. ولقد وصفت الأندروجينات في الفصل 37.

آلية الفعل MECHANISM OF ACTION

تنتشر القشريات السكرية glucocorticoids إلى داخل الخلية ولكن قد يُمنع وصولها إلى المُستقبلة كما يحدث في الكلية مثلاً، بواسطة إنزيم 11-بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة الهيدروجين 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase الذي يحول الكورتيزون cortisol الفعّال إلى كورتيزون cortisone عاطل. وعند التفعيل، يحدث إزفاء Translocate للمستقبلات إلى النواة التي تستطيع أن تسبب التنظيم الصاعد upper-gulation للانتساخ الجيني gene transcription من خلال

¹ إن مجرد إدخال رابط مزدوج يحول الهيدروكورتيزون إلى بريدينزولون، يعدّ بدلاً بيولوجياً كبيراً: راجع (الجدول 1.34) من أجل الفاعلية النسبية relative potency 1.0:1.0 إلى 0.8:4.

مُضاعفة dimerising لعناصر الاستجابة النوعية للدنا DNA وجلب بروتينات منشطة مشاركة co-activatore، لكن قد تعاكس الانتساخ الوظيفي لعامل آخر، على سبيل المثال NFkB و AP-1 من خلال تأثر بروتين - بروتين. تتوسط الأفعال المضادة للالتهاب للقشريات السكرية هذه الآلية الأخيرة بصفة رئيسية، مما يوحي بأنه قد تتوافر يوماً ما أدوية تمتلك تأثيرات ستيرويدية نافعة مع عدد أقل من الخصائص غير المرغوبة.

تنشط القشريات السكرية السبل التي تؤدي لإنتاج البروستاغلاندينات والليكوترينات والعامل المنشط للصفائح. تسهم هذه الوسائط على نحو طبيعي في ازدياد النفوذية الوعائية وفي تبدلات لاحقة تتضمن الوذمة، هجرة الكريات البيض وترسيب الفبرين.

أفعال الهيدروكورتيزون

ACTIONS OF HYDROCORTISONE

يُميز ببساطة بين المعالجة بالإعاضة (تأثيرات فيزيولوجية) والجرعات الأعلى للمعالجة الدوائية.

في الاستقلاب اللاعضوي (التأثيرات القشرية المعدنية)

:On inorganic metabolism (mineralocorticoid effects)

تزيد احتباس الصوديوم في النيب الكلوي، وتزيد من إفراغ البوتاسيوم في البول.

في الاستقلاب العضوي (التأثيرات القشرية السكرية)

:On organic metabolism (glucocorticoid effects)

• استقلاب الكربوهيدرات: تزيد من استحداث السكر gluconeogenesis، وقد تنقص من استخدام الغلوكوز المحيطي (النقل عبر أغشية الخلايا) (مناهضة الأنسولين) فتسبب بذلك فرط سكر الدم وأحياناً يبله سكرية ويجعل السكري الخفي واضحاً.

• استقلاب البروتين: تنقص من الإنباء anabolism (تحول) الحموض الأمينية إلى البروتين) لكن يستمر التقويض دون توقف وأحياناً يصبح أسرع، لذا يحدث توازن نتروجيني سلبي مع هزال عضلي. يحدث تخلخل العظام (ينقص مطر matrix بروتين العظم)، يبطئ النمو عند الأطفال،

تسبب الضمورات الجلدية مع ازدياد الهشاشة الشعرية تكديماً وخطوطاً stria. يتأخر الشام القرحات الهضمية أو الجروح، كما تصاب بالتليف.

• ترسب الدهن: يزداد في الكتفين، الوجه والبطن.
• الاستجابة الانتهازية تنحدر، بغض النظر عن سببها، بالإضافة إلى أنها عظيمة المنفعة في الالتهاب المفرط، يمكن أن تكون الستيرويدات مصدراً خطراً في العدوى من خلال تثبيد الالتهاب المحصن المفيد. تُحَمَّد وظيفة العدلات والبلاعم، بما فيها إطلاق الوسائط الكيميائية وتأثيراتها على الشعيرات capillaries.

• الاستجابة الأرجية تُكبت. لا يصاب التأثير الضدي - المستضدي، لكن لا تتبعه عواقب الإصابات الانتهازية.
• الإنتاج المستضدي يُنْقَص بالجرعات الثقيلة.
• النسيج اللمفاوي ينقص (بما فيه الابيضاض اللمفاوي).
• الإفراغ البولي لليورات urate يزداد.
• عدد الخلايا اليلوزينية الدموية ينقص.
• حالات من الشفق (euphoria) والدهان قد تحدث، قد ينجم ذلك عن تبدلات في كهارل الجهاز العصبي المركزي.

• الفعل المضاد للقيامين D، راجع الكالسيوم (الفصل 38).
• فرط كالسيوم الدم على نحو رئيسي عندما يعزى إلى امتصاص مفرط للكالسيوم من المعى (ساركويد، التسمم بالقيامين D).

• إفراغ الكالسيوم في البول يزداد وقد تشكل الحصيات الكلوية.

• تأخر النمو عندما تضاف خلايا جديدة (النمو عند الأطفال)، لكن لا يحدث هذا في الأنسجة البالغة حيث تستعاض الخلايا.

• كبت جملة الارتجاع القشرية الكظرية /النخامية/ الوطامية (مع شفاء متأخر) الذي ينجم عن الاستعمال المزمن، حيث يسبب السحب المفاجئ القصور القشري الكظري.

الإفراز اليومي الطبيعي Normal daily secretion
للدهيدروكورتيزون يعادل 10 - 30 ميلي غرام. تعادل الجرعة

اليومية الخارجية المنشأ التي تعمل على كبت تام لقشر الكظر من الهيدروكورتيزون 40 - 80 ميلي غرام، أو من الريدنيزولون 10 - 20 ميلي غرام، أو ما يكافئها من العوامل الأخرى. سرعان ما يحدث الشفاء الوظيفي بعد بضعة أيام من الاستعمال؛ لكن عندما تستعمل عدة أشهر يتطلب الشفاء شهوراً. يستمر الكظر بإفراز الألدوستيرون على الرغم من كبت الستيرويد.

الستيرويدات الكظرية الفردية

INDIVIDUAL ADRENAL STEROIDS

يظهر (الجدول 1.34) الفاعلية النسبية² للتأثيرات القشرية السكرية والقشرية المعديّة (المُثَبِّتة للصبوديوم) التي تُعدُّ مركّبة في اختيار العامل الستيرويدي نسبة إلى الاستعمال السريري.

تُعد جميع الأدوية في (الجدول 1.34) عدا الألدوستيرون فعّالة عند بلعها، مُحَصَّنة من الاستقلاب بالمرور الكبدي الأولي hepatic first-pass من خلال ارتباطها العالي مع بروتينات البلازما. يتضمن هذا الجدول بعض التفاصيل حول المستحضرات وجرعاتها المكافئة، وتتوفر أيضاً أشكال قابلة للحقن وأخرى للتطبيق الموضعي (الكريمات، التحاميل، القطرات العينية).

إن انتقائية الهيدروكورتيزون تجاه المُسْتَقْبَلَة القشرية السكرية ليست ناجمة عن اختلاف ألفة ارتباط binding affinity الهيدروكورتيزون مع هاتين المستقبلتين، ولكنها ناجمة عن تحصيل المُسْتَقْبَلَة القشرية المعديّة بتركيز عالية من إنزيم (11 - بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة الهيدروجين)، الذي يحول الكورتيزول (هيدروكورتيزون) إلى الكورتيزون العاطل. يتشبث هذا الإنزيم بأحد مكونات العرقسوس Liquonce،

² الفاعلية Potency (وزن الدواء وعلاقته مع تأثيره) بدلاً من النجاعة efficacy (قوة الاستجابة): راجع الفصل 7. إذا أعطيت جرعة كافية كبيرة من مادة قشرية سكرية، مثل الريدنيزولون، فسوف تسبب احتباس صوديوم أكبر من ذلك المحدث بالقشرانيات المعدنية. يختلف هذا في الممارسة العملية حيث أن هناك حاجة لاستعمال قشرانيات سكرية مختلفة (أكثر انتقائية، وفاعلة)، ولس الجرعات العالية من الريدنيزولون، عندما يراد تنهه المستقبلات القشرية السكرية (كما في معالجة رفض الطعم الحاد).

ويخفي أحياناً عيياً وراثياً. لذا قد يحدث أحياناً "قَرطُ الألدوستيرونية الكاذبة" Pseudohyperaldosteronism سواء المكتسبة (عند مدمني العرقسوس) أو بسبب المتلازمات الموروثة.

الهيدروكورتيزون Hydrocortisone (كورتيزول Cor-tisol) هو الستيرويد الطبيعي الرئيسي الذي يعطى فموياً؛ وهو ملح ذَوَّاب يعطى داخل الوريد للتأثير السريع في الطوارئ (سواء الناجمة عن العوز، الأرجية أو الداء الالتهابي). يمكن إعطاء معلق (أَسِيتَات الهيدروكورتيزون hydrocortisone acetate حقناً) داخل المفصل.

التأثير المجموعي لمستحضر الحقن Parenteral prep-aratron for system effect يستعمل سكينيات صوديوم هيدروكورتيزون الذَوَّاب حقناً للتأثير السريع (1 - 2 ساعة)؛ من الملائم استعماله للتأثير المستمر كل 8 ساعات. إن أسيتات الريدنيزولون هو البديل حقناً داخل العضل مرة أو مرتين بالأسبوع.

قوة الأقراص الفموية، راجع (الجدول 1.34).

الريدنيزولون Prednisolone هو مضاد الالتهاب (القَشْرَانِيّ السكري)، السائد الفَعَال بيولوجياً، ذو قدرة قليلة على احتباس الصوديوم؛ يُعد الخيار المعياري للمعالجة الدوائية المضادة للالتهاب، فموياً أو حقناً عَضَلِيّاً.

ريدنيزون Prednisone هو طليعة دوائية، خاملة بيولوجياً ويتحول إلى ريدنيزولون في الكبد. ولما كان 20% منه فقط سينقلب إلى الريدنيزون فلا توجد وجهة نظر من استعماله.

ميثيل ريدنيزولون Methylprednisolone يشبه الريدنيزون؛ يستعمل داخل الوريد من أجل معالجة نبضية pulse بجرعات ضخمة (راجع أدناه).

الكورتيكوستيرويدات المفلورة: التريامسينولون Fluorinated corticosteroids: Triamcinolone لا يمتلك تأثيراً مثبتاً للصوديوم (قَشْرَانِيّ معدني) لكن من مساوئه حدوث الهزال العضلي الذي قد يكون وخيماً أحياناً والقهم anorexia (فقد الشهية)، وقد يكون الاكتئاب النفسي أكثر شيوعاً بالجرعة العالية.

الجدول 1.34: الفاعلية النسبية للستيرويدات الكُظْرية.

الفاعل النسبية التقريبية					المركب (قوة القرص، ميلي غرام)
التأثير المضاد للالتهاب (قَشْرَانِيّ سكري)	التأثير المثبت للصوديوم (قَشْرَانِيّ معدني)	الجرعات المكافئة ¹ (من أجل التأثير المضاد للالتهاب، ميلي غرام) ²			
0.8	1.0	25	(25)		الكورتيزون Cortisone
1.0	1.0	20	(20)		الهيدروكورتيزون Hydrocortisone
4	0.8	5	(5)		الريدنيزولون Prednisolone
5	أثر أدنى	4	(4)		ميثيل ريدنيزولون Methylprednisolone
5	ليس له تأثير	4	(4)		التريامسينولون Triamcinolone
30	تأثير أدنى	0.75	(0.5)		الديكساميثازون Dexamethasone
30	تأثير مهمل	0.75	(0.5)		البيتاميثازون Betamethasone
15	150	ليس له علاقة	(0.1)		الفلودروكورتيزون Fludrocortisone
لا يوجد	500 ³	ليس له علاقة			الألدوستيروني Aldosterone

1. لاحظ أن هذه المكافئات تتعكس تقريباً مع قوة القرص.

2. الجرعات في العمود الأخير هي في المجال الأخفض الذي قد يسبب كبتاً للمحور الوطائي/النخامية/القَشْرَانِيّ الكُظْري عندما يعطى باستمرار يومياً. يمكن أن تعطى جرعات أعلى من الريدنيزولون 40 ملغ، مثلاً بأيام متناوبة أو يومياً حتى خمسة أيام دون أن تسبب كبتاً سريرياً هاماً.

3. حقناً.

لذا يكون اختطار كبت المحور الوطائي/الغدة النخامية/الكظرية بمستواه الأدنى (ولكن يمكن أن يحدث). تعد هذه الخاصية من الاستقلاب الكبدي الواسع بالمرور الأولي مع التوافر الجموعي المنخفض أيضاً ميزة للمعالجة الموضعية في داء الأمعاء المتهيّجة Irritable bowel disease مع اختطار أصغريّ minimal risk للتأثيرات الجموعية الضائرة.

الحرّاك الدوائية للكورتيكوستيرويدات

PHARMACOKINETICS OF CORTICOSTEROIDS

يعدّ امتصاص الستيرويدات التحليقية المعطاة فمويّاً سريعاً. يتراوح العمر النصفى البلازمي $t_{1/2}$ لغالبية الستيرويدات ما بين 1 - 3 ساعات، ويحدث التأثير البيولوجي الأعظمي بعد 2 - 8 ساعات. يعطى عادة 2 أو 3 مرات يومياً. تستقلب على نحو رئيسي في الكبد (يخضع بعضها للاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي، راجع ما سبق) ويفرغ بعضها بدون تبدل عن طريق الكلية. يطول العمر النصفى في الداء الكبدي أو الداء الكلوي ويقصر بالتحريض الإنزيمي إلى مدى قد يكون هاماً سريرياً.

يسمح التطبيق الموضعي (الجلد، الرئتين، المفاصل) بالامتصاص الذي قد يكون كافياً لحدوث تأثيرات مجموعية.

في الدم، تُحمل الستيرويدات الكظرية بصورة حرّة (فعالة بيولوجياً) تُشكل (5%) وترتبط أيضاً (95%) في حالة الهيدروكورتيزون مع الترانزكورتين transcortin (غلوبولين ذو ألفة عالية وسعة رابطة منخفضة)، وعندما يشبع هذا الارتباط، ترتبط مع الألبومين (80% في حالة الهيدروكورتيزون). يزداد تركيز الترانزكورتين بالإستروجينات، كما هو الحال في الحمل، وموانع الحمل الهرمونية والمعالجة بالإستروجينات الأخرى؛ إذا أخذت هذه المواد، فسوف يرتفع تركيز الهيدروكورتيزون البلازمي، لكن مقدار الهيدروكورتيزون الحر قد يكون طبيعياً، حيث يكون مضبوطاً بألية الارتجاع الفيزيولوجي. قد يُشبه على نحو خاطئ بالإصابة بمتلازمة كوشينغ عند المرضى الذين يتناولون الإستروجين دون تمييز، والذي يقاس هو إجمالي الهيدروكورتيزون (كما هي العادة).

يجب تخفيض جرعات الستيرويد لدرجة أقل من السعة

الديكساميثازون Dexamethasone والبيتاميثازون Betamethasone ستيرويدات متشابهة القدرة، لها فعالية مضادة للالتهاب، وفعلهما أطول من البريدنيزون ويستعملان لكبت قشر الكظر علاجياً.

فلودروكورتيزون Fludrocortisone يمتلك فعالية شديدة كمثبت للصوديوم نسبة إلى فعله المضاد للالتهاب، ويجب مراعاة التأثيرات اللاكهرلية noelectrolyte بجرعاته العالية فقط. يستعمل لإعاضة الألدوستيرون عندما يتخرب قشر الكظر (داء أديسون). إنّ الفلودروكورتيزون هو دواء الاختيار كذلك عند أغلب المصابين باعتلال الأعصاب الذاتي، الذين يُعد توسيع الحجم لديهم سهل التحقيق أكثر من الزيادة المستمرة في التوتر المُضَيّق للأوعية vasoconstrictor tone. قد تتطلب جرعات عالية أكبر من الفلودروكورتيزون (0.5 - 1.0 ميلي غرام) عندما ينجم هبوط ضغط الدم عن متلازمة فقد الملح من منشأ كلوي، مثل تلك الناجمة عن نوبة التهاب الكلية الخلالي.

الألدوستيرون Aldosterone (عمره النصفى 20 دقيقة)، هو الهرمون الرئيسي الطبيعي المثبت للملح، استعمل حقناً داخل العضل في قصور الكظر الحاد. يتعطل بسرعة بعد إعطائه الفموي بالمرور الكبدي الأولي، لا مكان له في المداواة الروتينية مقارنة مع الفلودروكورتيزون الفعّال عن طريق الفم.

سبيرونولاكتون Spironolactone (راجع الفصل 26) هو مناهض تنافسي للألدوستيرون حيث يُحصر التأثير القشريّ المعدني للستيرويدات الأخرى؛ يستعمل في معالجة فرط الألدوستيرونية الأولية وكمدر للبول، في حالة الوذمة الوخيمة الناجمة عن فرط الألدوستيرونية الثانوية، كما في تشمع الكبد وفشل القلب الاحتقاني.

البيكلوميثازون والبوديزونيد Beclomethason and budesonide يستعملان استنشاقاً في الربو (راجع الفصل 27). يُبتلع حوالي 90% من الجرعة المستنشقة وتتعطل هذه الستيرويدات بالمرور الكبدي الأولي؛ ويمتص الباقي، من الفم إلى الرئتين، فيحدث تركيز بلازمي مجموعي منخفض جداً.

لا يمكن ترتيب البرينديزولون، أو تريامسينولون أو الديكساميثازون حسب الجدارة merit على نحو حاسم. قد يكون أحدهما ملائماً للمرضى على نحو منفرد، لاسيما العلاقة بوقوع التأثيرات الضائرة مثل الهزال العضلي. أما بالاستنشاق: فيستعمل بيكلوميثازون والبوديزونيد.

• من أجل كبت الوطاء/النخامية/قشر الكظر، كما هو الحال في فرط تنسج الكظر يعطى البرينديزولون والديكساميثازون.

التأثيرات الضائرة للمعالجة الدوائية المجموعية بالمستيريود الكظري

ADVERSE EFFECTS OF SYSTEMIC ADRENAL STEROID PHARMACOTHERAPY

تتألف هذه التأثيرات من إنتاج كثيف للأفعال الفيزيولوجية والفارماكولوجية المدرجة تحت أفعال الهيدروكورتيزون. يحدث بعضها فقط بالاستعمال الجموعي ولذا فإن المعالجة موضعية، مثل الاستنشاق، الحقن داخل المفصل، تُعد مفضلة في الممارسة العملية.

تلي التأثيرات غير المرغوبة عموماً الاستعمال المطول ولا تحدث بعد جرعة أو جرعتين في حين أن بعضها يحدث بعد عدة أيام، من الاستعمال مثل انتشار العدوى spread of infection. ينبغي أن لا يعاني المرضى من التأثيرات غير المرغوبة التي سنسردها بعد قليل أثناء المعالجة بالإعاضة، لكن أحياناً لا يمكن تجنبها عندما تستعمل كمعالجة دوائية. تعتمد التأثيرات غير المرغوبة على اختيار الستيرويد. لا يحدث الفلودروكورتيزون (القشري المعدني) في جرعاته العادية تخلخل عظمياً ولا يسبب البرينديزولون (القشري السكري) عادة الوذمات.

لا يرجح حدوث التأثيرات غير المرغوبة الخطيرة عموماً إذا كانت الجرعة اليومية أدنى مما يكافئ 50 ميلي غرام من الهيدروكورتيزون أو 10 ملغ من البرينديزولون. تتضمن التأثيرات غير المرغوبة الرئيسية للاستعمال المزمن للكورتيكوستيرويد ما يلي:

صمّاوية Endocrine. تؤدي ملامح متلازمة كوشينغ Cushing بدرجة أقل أو أكثر إلى الوجه البديري moon face، ترسب الدهون في الجسم، الوذمة، فرط ضغط الدم، الخُطوط،

الرابطة عند المصابين بانخفاض شديد في ألبرومين المصل. قد يسبب التركيز المنخفض للألبرومين الناجم عن داء كبدي، زيادة تأثيرات الستيرويدات بتأخير استقلالها (قد يتضاعف العمر النصفى للبرينديزولون).

جداول الجرعات DOSAGE SCHEDULES

استعملت جداول متباينة مختلفة أملاً بإنقاص كبت الوطاء/النخامية/الكظر (HPA) بوساطة السماح بتخفيض التركيز الستيرويدي البلازمي بين الجرعات مما يوفر الزمن للنخامية بالشفاء، مثال ذلك البرينديزولون 40 في أيام متناوبة. لكن لم يكن هناك نجاح تام في اجتناب الكبت والسيطرة على الأعراض في الوقت نفسه. الحالات التالية هي أمثلة على ذلك:

- عندما تكون الجرعة اليومية المفردة عملية فيجب إعطاؤها في الصباح الباكر (لتتوافق مع التفعيل الطبيعي للمحور الوطائي/النخامي/الكظري)
- تستحق جداول الأيام المتناوبة أن تستخدم، لاسيما عندما يكون الغرض كبت المناعة (غرس الأعضاء) فضلاً عن أثرها المضاد للالتهاب (التهاب المفاصل الروماتويدي)
- تعد المساقات القصيرة (لبضعة أيام) عملية لبعض الحالات بدون اهتمام بالكبت، مثل الربو الحاد المتوسط الوحامة.
- من المتغيرات الأخرى إعطاء جرعات كبيرة (غرامات وليس ميلي غرام)، فمويّاً أو داخل الوريد مثل الميثيل برينديزولون 1.0 غرام داخل الوريد لمدة ثلاثة أيام متتابة، بفواصل أسابيع أو أشهر (بالجرعات النبضية الضخمة). تستخدم هذه الطريقة خصوصاً في أدواء الكولاجين.

اختيار الستيرويد الكظري خلاصة

- من أجل المعالجة بالإعاضة القموية في قصور قشر الكظر، يجب أن يستخدم الهيدروكورتيزون للإمداد بالقشريّات المنكّرية وبعض القشريّات المَدَنِيّة الفعّالة. يحتاج داء أنديسون لجرعة صغيرة إضافية من الهرمون ذي التأثير القشريّ المعدني (فلودروكورتيزون). إن البرينديزولون وحده غير فعال كمعالجة بالإعاضة.
- من أجل التأثير المضاد للالتهاب والمضاد للأرجية (كابت للمناعة)،

معديّة معوية Gastrointestinal. يتعرض المرضى الذين يأخذون الستيرويدات باستمرار، ولاسيما بتوليفة مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) لزيادة حدوث القرحة الهضمية والنزف بحوالي 1 - 2%. أما تحصين هؤلاء المرضى بالاستعمال الوقائي الروتينسي للعلاج المضاد للقرحة فهو غير مفضل، وليس من الضروري معالجة 98 مريضاً لكي تساعد اثنين منهم. لكن تعدد مثل هذه المعالجة (مشطة مضخة البروتون، مُحصر مُستقبِلَة الهيستامين H_2 ، السكرالقات) ملائمة عندما يكون هناك احتمال للقرحة، مثال ذلك المصابون بالتهاب المفصل الروماتويدي الذين يتناولون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs، أو عند المرضى الذين لديهم تاريخ لداء قرحي هضمي. ثمة ازدياد في وقوع التهاب البنكرياس.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system. قد يحدث الاكتئاب والنهتان خلال الأيام الأولى من إعطاء جرعة عالية، ولاسيما عند المصابين باضطراب نفسي. تتضمن التأثيرات الأخرى الشبق *euphoria*، والأرق وتفاقم الفصام والصرع. قد ينجم عن المعالجة المديدة ارتفاع الضغط داخل القحف مع وذمة الحليمة، لا سيما عند الأطفال.

عينية Ophthalmic قد تتضمن التأثيرات العينية الساد *cataract* تحت المحفظة الخلفية (هناك اختطار عندما تزداد جرعة البريدنيزولون عن 10 ميلي غرام/يوم أو ما يكافئها لمدة تفوق السنة)، والزرق *glaucoma* (بالاستعمال المطول للقطرات العينية) والترقق في القرنية أو الصلبة.

تأثيرات أخرى Other effects تتضمن حدوث اضطرابات حيضية، تأخر الالتئام النسيجي (يتضمن تمزق عضل القلب بعد الاحتشاء العضلي القلبي)، الانصمام الخثاري، وبصورة متناقضة، تفاعلات فرط التحسس بما فيها التأق.

الستيرويدات الكظرية والحمل

ADRENAL STEROIDS AND PREGNANCY

تعد الستيرويدات الكظرية ماسخة *teratogenic* عند

التقدم، حب الشباب أي العد، الزيب أي كثرة الشعر. قد ينجم ضرر جلدي رئيسي من أذية صغرى من أي نوع من الستيرويدات. قد يظهر الداء السكري. يعتمد كبت الوطاء/الثخامية/الكظر على الكورتيكوستيرويد المستعمل، جرعته، مدة إعطائه وزمنه. قد لا يتبع الجرعة المفردة الصباحية من البريدنيزولون أقل من 20 ميلي غرام أي كبت للمحور المذكور، بينما قد تكبت جرعة من 5 ميلي غرام تعطى في وقت متأخر في المساء التفعيل الصباحي الباكر الأساسي لمحور الوطاء/الثخامية/الكظر (HPA axis) (نظم يوميّ circadian rhythm). يمكن أن يحدث كبت كبير لمحور HPA خلال أسبوع (راجع سحب المعالجة بالستيرويد، أدناه).

عضلية هيكلية Musculoskeletal. قد يحدث اعتلال العضل الدائسي وتمزق الوتر. يتطور تخلخل العظام بأسلوب مخاتل *insidiously* مؤدياً إلى كسور في الفقرات، الأضلاع، الفخذ والقدم. قد يحدث أيضاً ألم وتقييد في الحركة بعد أشهر على نحو متقدم عن التبدلات التصويرية الشعاعية. يفيد إعطاء ثنائي الفسفونات *bisphosphonate* مع الفيتامين D أو بدونه في الوقاية والعلاج. يضعف النمو عند الأطفال. يعد النخر الوعائي *avascular necrosis* (رؤوس الفخذ) من المضاعفات الخطيرة (بالجرعات العالية)؛ يبدو أنه ناجم عن تقييد جريان الدم عبر الشرايين الدموية.

مناعية Immune. يسبب كبت الاستجابة الانتهائية تجاه العدوى والكبت المناعي عند بعض المرضى حدوث أعراض وعلامات لا نموذجية وتدهور سريع. يزداد وقوع العدوى بالمعالجة بالجرعة العالية، وقد تكون أي عدوى *infection* وخيمة بشدة إذا حدثت. قد يظهر داء المبيضات *candidiasis* ولاسيما في السبيل الهضمي، قد يصبح السل الهاجع فعالاً ومخاتلاً. يتطلب الحقن داخل المفصل *intra-articular* تطهيراً صارماً وتصبح اللقاحات الحية خطيرة. قد يؤدي إلى تطوير الحماق *chickenpox* بالشكل الوخيم للمرض ولذا يجب إعطاء الذين لم يصابوا سابقاً بالحماق الغلوبولين المناعي النطاقي الحماق خلال ثلاثة أيام من التعرض. يجب اجتناب الحصة بطريقة مشاهة.

• الاطلاع على أهمية المطاوعة compliance.

• معرفة ما يجب فعله إذا تطورت لديهم علة داخلة inter-current أو كرب وخيم: إذ يجب مضاعفة الجرعة التالية وإخبار طبيههم. إذا أغفل المريض جرعة يجب عليه أخذها حين يتمكن من ذلك. يحافظ هكذا على المدخول اليومي الإجمالي، لأن كل مريض يجب أن يأخذ الجرعة الضرورية الأدنى لضبط المرض.

معالجة العلة الداخلة

Treatment of intercurrent illness

يستجيب قشر الكظر الطبيعي للكرب الوخيم Sever stress بإفراز أكثر من 300 ميلي غرام يومياً من الكورتيزول. تكون العلة الداخلة بمجهد ومعالجتها ملحة، ولا سيما العدوى infections؛ يجب مضاعفة جرعة الكورتيكوستيرويد خلال العلة ثم تنقص تدريجياً عندما يتحسن المرضى. تُعد المعالجة الكيميائية الفعالة للعدوى الجرثومية ذات أهمية خاصة.

العدوى الفيروسية المنكشمة قد تصبح شديدة خلال المعالجة بالستيرويد لأن الاستجابة المناعية للجسم قد تكون مكتوتة على نحو كبير. يُعد هذا هاماً خصوصاً للمرضى المكبوتى المناعة المعرضين لفيروس الهربس النطاقي/الحماقي الذي قد يسبب علة خاطفة Fulminant illness؛ قد يحتاج هؤلاء المرضى تحصيماً منفعلاً بالغلوبيولين المناعي للحماق/الحلأ النطاقي، VZIG عند التمكن من تطبيق ذلك. يُعد الاستعمال المستمر للريدنيزولون 20 ميلي غرام/يوم (أو ما يكافئها) كابئاً للمناعة immunosuppressive. لكن قد يفيد الكورتيكوستيرويد أحياناً في المعالجة بعد بدء المرض (التهاب الدرق، التهاب الدماغ)، وثمة زمن للاستجابة المناعية لكي تحدث. حيث تعمل على كبت التأثيرات غير المرغوبة للاستجابات المناعية والتفاعل الالتهابي المفرط.

القيء يتطلب الإعطاء حقناً.

في حالة الجراحة التي يضاف فيها المعالجة بالستيرويد الكظري يجب أن يعطى المريض الهيدروكورتيزون 100 - 200 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً تمهيداً للتخدير. إذا كان هناك أي علامة تنبئ بوجود وهط Collapse مثل هبوط ضغط الدم،

الحيوانات. على الرغم من أن العلاقة ما بين المعالجة الدوائية والفالج الحنكي Cleft palate والشذوذات الجنينية الأخرى لا تزال مشتبهاً عند الإنسان، فلا يوجد هناك شك بأن العديد من النساء اللواتي يتناولن الستيرويدات قد يحملن ويلدن أطفالاً طبيعيين. يحدث الكبت الوطائي/الثخامي hypothalamic/pituitary عند الوليد، فقط، بالجرعات العالية المعطاة للأم. يجب أن يُحافظ على جرعات منخفضة قدر الإمكان خلال الحمل ويُفضل اجتناب الستيرويدات المفلورة التي تعد ماسخة عند الحيوانات (ديكساميثازون وبيتاميثازون، التريامسينولون، والستيرويدات الموضعية المختلفة مثل الفلوسينولون). قد تحتاج النساء المصابات بقصور كظري واللوآسي يصبحن حوامل لزيادة الهيدروكورتيزون كمعالجة بالإعاضة بحوالي 10 ميلي غرام يومياً لكي يعوضن عن الترابط الزائد مع بروتينات البلازما الذي يحدث خلال الحمل. يجب أن يدبر المخاض علاجياً كما هو موصوف بالجراحة الرئيسية (سيأتي لاحقاً).

الاحتياطات خلال المعالجة المزمنة بالستيرويد

الكظري

PRECAUTIONS DURING CHRONIC ADRENAL STEROID THERAPY

إن الاحتياطات الأهم خلال المعالجة بالإعاضة والمعالجة الدوائية هو أن يشاهد المريض بانتظام مع إدراك إمكانية حدوث التأثيرات الضائرة التي تتضمن احتباس السوائل (كسب الوزن)، فرط ضغط الدم، البيلة السكرية، نقص بوتاسيوم الدم (قد يكون من الضروري إضافة البوتاسيوم) وألم الظهر (تخلخل العظام)؛ والشئ الخطير هو المريض غير المطاوع.

Mild withdrawal symptoms أعراض الامتناع الخفيفة

(القصور القشري العلاجي المنشأ): تتضمن التهاب الملتحمة، التهاب الأنف، فقدان الوزن، الألم المفصلي والعقيدات الجلدية الحاككة ichty.

يجب على المرضى دائماً Patients must always:

• حمل بطاقة تعطي تفاصيل المعالجة.

خلال العملية، فيجب تسريب الهيدروكورتيزون داخل الوريد (100 ميلي غرام) فوراً. ما عدا ذلك، إذا لم توجد مضاعفات تكرر الجرعة كل ست ساعات لمدة 24 - 72 ساعة ثم تنقص إلى النصف كل 24 ساعة حتى تصل إلى مستوى الجرعة الطبيعية.

قد تغطي العمليات الجراحية الصغيرة مثل قلع الأسنان بالهيدروكورتيزون 20 ميلي غرام فمويًا 2 - 4 ساعات قبل العملية وتعطى الجرعة نفسها بعد العملية.

يجب في جميع هذه الحالات إتاحة التسريب الوريدي للاستعمال الفوري العاجل إذا لم يكن ما ذكر أعلاه كافياً. يجب استعمال هذه الاحتياطات عند المرضى الذين يعالجون معالجة أساسية بالكورتيكوستيرويد خلال السنة السابقة، لأن الجملة الوطائية /النخامية/ الكظرية، التي تكون كافية لحياهم الاعتيادية، قد تفشل في الاستجابة الكافية للكرب الوخيم. إذا كانت المعالجة بالستيرويد مطولة، فيجب أخذ الاحتياطات لمدة سنتين بعد إيقافها. يعني ذلك أن بعض المعالجة غير الضرورية قد أعطيت، لذا قد يكون الوهط الناجم عن القصور الكظري الحاد مميتاً وتعد التأثيرات الاعتلالية illeffects للجرعات الزائدة القصيرة الأجل من الستيرويد أقل خطراً، تكون محصورة باحتمال ازدياد وقوع العدوى ووخامتها.

الجرعات وطرق الإعطاء

DOSAGE AND ROUTES OF ADMINISTRATION

تعتمد الجرعات كثيراً على الهدف الذي استعمل من أجله الستيرويد وعلى الاستجابة الفردية. لا يوجد جدول فردي ملائم لكل حالة ولكن ثمة أمثلة تظهر فيما بعد.

الشروع بالجرعات المجموعية Systemic commencing doses

• من أجل الأدوية الخطيرة مثل الذئبة المجموعية، التهاب الجلد والعضل: يعطى الريدنيزولون حتى 0.75 - 2.0 ميلي غرام/ كيلو غرام /يوم فمويًا بجرعات مقسمة.

• في تهديد الحياة، يعطى الريدنيزولون حتى 70 ميلي غرام، أو ما يكافئه من الستيرويدات الأخرى. تزداد هذه الجرعة

فيما بعد في حال الضرورة حتى يُسيطر على المرض أو تحدث التأثيرات الضائرة؛ قد نحتاج للريدنيزولون 2 - 3 ميلي غرام/كغ/يوم. يقدم السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide أو الآزاثيوبرين Azathioprine (راجع الفصل 15) مُساعدة قيمة؛ فقد يُعززان الضبط البدني للمرض ويمتلكان أثراً موفراً Sparing effect لجرعة الصيانة المطلوبة من الريدنيزولون.

• عادة ما تستعمل الآن، الجرعات النبضية الضخمة megadose pulses (ميثل ريدنيزولون 1.0 غرام داخل الوريد يومياً لمدة ثلاثة أيام) وتتبع بجرعة مُداومة فموية من الريدنيزولون و/أو العامل الموفر للستيرويد steroid-sparing agent (أعلاه).

• في الأمراض الأقل خطراً مثل التهاب المفصل الروماتويدي: يعطى الريدنيزولون 7.5 - 10.0 ميلي غرام يومياً، يضبط فيما بعد بحسب الاستجابة.

• في بعض الحالات الخاصة، التي تشمل إعاضة قصور الكظر تعطى الجرعة بناءً على معالجة المرض.

• في المعالجة المستمرة يستخدم المقدار الأدنى الذي يسبب التأثير المرغوب فيه. يجب أن يُقل المريض أحياناً الضبط control الناقص لأن الضبط التام، كما هو الحال في التهاب المفصل الروماتويدي، الممكن الحصول عليه، يكتنف استعمال جرعات تؤدي لانسمام مديد، مثل تخلخل العظام، إذا استمرت المعالجة لسنوات. لذا يعدّ القرار بالشروع بهذه المعالجة مسألة خطيرة عند المريض.

التطبيقات الموضعية Topical application (كريمات، داخل الأنف، استنشاق، حقن شرجية) تُستعمل التطبيقات الموضعية كمحاولات، غالباً ما تكون ناجحة، للحصول على تأثيرات موضعية، واجتناب التأثيرات المجموعية؛ تحقن أيضاً مُستعلقات suspensions المحاليل داخل المفاصل والأنسجة الرخوة وتحت الملتحمة. قد تسبب التطبيقات الموضعية عندما تستعمل بجرعات كبيرة heavy امتصاصاً كافياً لكبت الوطاء، وتسبب أخرى تأثيرات غير مرغوبة. ذُكرت المستحضرات الفردية في النص في مكانها الملائم.

مأمون عند الأشخاص المكبوتسي المناعة immunosuppressed، فمتلاً قد يسبب إعطاء الريدنيوزولون الجموعي أكثر من 2 ميلي غرام/ كيلو غرام/يوم لمدة أكثر من أسبوع واحد في الثلاثة أشهر السابقة، لأنها قد تسبب المرض، لكن يُعطى التمنيع الفاعل باللقاحات المقتولة أو الذُوفانات (الذيفانات المُعَطَّلة toxoids) استجابة طبيعية ما لم تكن جرعة الستيرويد عالية، حيث قد تكبت الاستجابة.

قد يحدث ارتفاع ضغط داخل القحف intracranial بسهولة عند الأطفال أكثر من البالغين.

توليفات الجرعة الثابتة Fixed – dose combinations

يجب ألا تستعمل توليفات جرعة ثابتة من الستيرويدات الكظرية مع أدوية أخرى في قرص واحد، إذ قد تبطل أسس استعمال هذه المستحضرات (راجع الفصل 7).

نوعى استعمال الستيرويدات الكظرية
• إعاضة العوز الهرموني
• كبت الالتهاب
• كبت المناعة
• كبت فرط الإفراز الهرموني

استعمالات الستيرويدات القشرية الكظرية

USES ADRENAL CORTICAL STEROIDS

المعالجة بالإعاضة REPLACEMENT THERAPY

قصور قشر الكظر الحاد (الثوب الأيسونوي)

Acute adrenocortical insufficiency (Addisonian crisis)

هو حالة إسعافية ويجب أن يعطى سكسينات صوديوم هيدروكورتيزون 100 ميلي غرام داخل الوريد مباشرة في حال الاشتباه بالإصابة أو قد يموت المريض.

• يوضع محلول كلوريد الصوديوم 0.9% مباشرة تسريباً وريداً ثم يضاف 100 ميلي غرام من الهيدروكورتيزون إلى اللتر الأول، الذي يعطى على مدى ساعتين (قد نحتاج إلى عدة ألتار من السوائل في خلال 24 ساعة الأولى)

• يجب أن يعطى المريض بعدها الهيدروكورتيزون بمقدار 100

تنجم الانتقائية النسبية العالية لليكلوميثازون الاستنشاقى في الربو عن توليفة combination طريق الإعطاء والفاعلية العالية ونحوه السريع إلى مُستَقَبات عاطلة في الكبد إذا جرى امتصاصه (راجع الربو، الجلد)؛ مع ذلك قد يحدث أحياناً كبت وطائي/نخامي وسمية مجموعية.

موانع الاستعمال Contraindications. إن موانع

استعمال الستيرويدات الكظرية لأجل كبت الالتهاب هي نسبية، تعتمد على الميزة المتوقعة. يجب أن تستعمل فقط في الحالات الخطيرة إذا كان المريض مصاباً بالسكري، لديه قصة اضطراب نفسي، قرحة هضمية، صرع، سل، فرط ضغط الدم أو فشل قلبي. يتطلب وجود أي عدوى البدء بمعالجة كيميائية فعالة قبل الستيرويد ولكن ثمة استثناءات (بعض العدوى الفيروسية، راجع أعلاه). قد يسبب تطبيق الكورتيكوستيرويد موضعياً على العين الملتتهبة تأثيراً كارثياً إذا كان الالتهاب ناجماً عن فيروس الهربس (الحلأ).

تزيد الستيرويدات التي تحتوي الفلور (راجع أعلاه) من ضخامة السكري لذا يجب احتياهما في هذا المرض.

الاستعمال المديد للستيرويدات الكظرية Long term

use of adrenal steroids يسبب الاستعمال المديد للستيرويدات الكظرية عند الأطفال على نحو أساسي المشكلات نفسها المشاهدة عند البالغين ما عدا تأخر النمو الذي يعتمد نسبياً على الجرعة. قد يكون ذلك غير هام ما لم تزد مدة المعالجة عن ستة أشهر؛ ويزداد النمو بعد سحب الستيرويد. قد تنقص جداول الجرعات المتقطعة (اليوم البديل) من اختطار تأخر النمو (نادراً، قد يفضل استعمال الموجهة القشرية corticotrophin، راجع أدناه).

ثمة مشكلات أخرى قد تبدو أكبر عند الأطفال أكثر مما هي عند البالغين. فقد تكون العدوى الفيروسية الشائعة أثناء الطفولة أوحش، فإذا أخذ الطفل غير المنيع الستيرويد الكظري فقد يتعرض لإحدى هذه العدوى، فمن الحكمة محاولة الوقاية من المرض بإعطاء الغلوبولين المناعي النوعي الملائم (عند توافره).

إن اللقاح الفيروسي الحي live virus vaccination غير

50 - ميلي غرام وريدياً أو عضلياً كل 6 ساعات لمدة 24 ساعة؛ ثم كل 12 ساعة، يبدأ بالاستعمال الفموي عندما يكون ملائماً؛ البدء بالاستعمال الفموي عندما يكون ملائماً؛ 40 - 60 ميلي غرام يومياً إجمالاً عن طريق الفم على 2-3 جرعات.

تهدف المعالجات الأخرى إلى إعادة توازن الكهارل التي تعتمد على الظروف. يجب البحث عن سبب النوبة ومعالجته؛ الذي غالباً ما يكون العدوى infection. عندما تنخفض جرعة الهيدروكورتيزون إلى أقل من 40 ميلي غرام يومياً، قد يُحتاج إلى إضافة قشريّ معدني (الفلودروكورتيزون) (راجع أدناه).

يستجيب فرط بوتاسيوم الدم في داء أديسون إلى التدبير المذكور أعلاه ويجب أن لا يعالج بالأنسولين بسبب اختطار هبوط سكر الدم الوخيم.

قصور قشر الكظر الأولي المزمن (داء أديسون)

Chronic primary adrenocortical insufficiency (Addison's disease)

يستعمل الهيدروكورتيزون فمويّاً (15 - 40 ميلي غرام كجرعة إجمالية يومياً) بجرعة منخفضة ليحافظ على العافية ووزن الجسم، يُعطى ثلثا الجرعة الإجمالية عند الصباح ويعطى الثلث الثالث عند المساء ليحاكي النظم النهاري الطبيعي للإفراز³. أما الموجهة القشرية فهي عديمة الفائدة.

يستفيد بعض المرضى جيداً من الهيدروكورتيزون منفرداً، مع إضافة الملح أو بدونه، لكن يتطلب معظم المرضى جرعة قليلة من الستيرويد القشريّ المعدني أيضاً

³ قد يرافق ذلك مع تركيز بلازمي منخفض غير فيزيولوجي من الهيدروكورتيزون في فترة بعد الظهر afternoon المتأخر (مع فقد العافية). يفضل تدبير مثل هؤلاء المرضى بثلاث جرعات متساوية باليوم. يعبر المسافرين جواً بالرحلات الطويلة خط الطول من الشرق إلى الغرب (أكثر من 12 ساعة، يوم طويل): تؤخذ جرعة إضافية قرب نهاية الرحلة. من أجل رحلات الغرب إلى الشرق (أكثر من 8 ساعات، يوم قصير): قد تؤخذ جرعة مساوية نظامية فوراً وتؤخذ الجرعة الاعتيادية في الصباح الباكر التالي. تضبط جرعة العمال الليليين وفقاً لطُرُز عملهم (Drug and Therapeutics Bulletin 1990 28:71).

(فلودروكورتيزون 50 - 200 مكروغرام مرة واحدة يومياً، فمويّاً). إذا توجب زيادة جرعة الفلودروكورتيزون عن 500 مكروغرام يومياً، هي حالة غير مرجحة، يجب حينها الأخذ بالحسبان التأثير القشريّ السكري.

تحدد جرعات الهرمونات بأسلوب فردي بحسب التقدم السريري العام ولاسيما ملاحظة: الوزن، ضغط الدم، مظهر الودمة، تراكيز الصوديوم والبوتاسيوم المصلية والهيماوكريت. تضبط جرعة الفلودروكورتيزون مقابل فعالية الرينين renin البلازمية (مقاييس روتينية في عدد من المخابر الباثولوجية الكيميائية بواسطة المقاييس المناعية الشعاعية radioimmunoassay لمقدار الأنجيوتنسين-1 المنتج خلال زمن الحضانة لعينة البلازما). يفرز الرينين (من الجهاز المجاور للكبيبات juxtaglomerular apparatus) استجابة إلى الاعتكاس الناقص لنفاد الصوديوم عند المرضى الذين يأخذون معالجة غير كافية بالإعاضة. تُضاعف جرعة الهيدروكورتيزون مباشرة في حال نشوء أي مضاعفة مرضية، مثل العدوى أو الحاجة للجراحة أو أي إجهاد آخر.

في حال وجود القيء، يجب أن تعطى الإعاضة الهرمونية حقناً دون تأخر.

لا توجد هناك موانع لاستعمال المعالجة بالإعاضة. وإن الاختطار ناجم عن حبسها بدلاً من إعطائها.

عندما يعالج بعض المرضى (ولاسيما المصابون بقصور النخامية)، للمرة الأولى، فإنهم لا يستطيعون تحمل الجرعات الكاملة من الهيدروكورتيزون لإصابتهم بالشَّمَق euphoria (النشاط ومَرَح الجنون) أو بالانزعاج النفسي؛ فيعطون 10 ميلي غرام يومياً. يمكن أن تُزاد الجرعة عادة ببطء. تستعمل الجرعة كاملة ويضبط السكري بإعطاء الأنسولين في حال الإصابة بالسكري.

قصور قشر الكظر الثانوي المزمن

Chronic secondary adrenocortical insufficiency

يحدث هذا في قصور النخامية. من الناحية النظرية فإن الموجهة القشرية أفضل معالجة، ولكن مساوئ تكرار حقنها يجعل استعمال الهيدروكورتيزون هو المفضل. عادة ما يُحتاج

فرط التنسج الكُظري، لكنه غير فعال بحضور الورم الكظري. لا تتأثر كثرة الشعير، الذي تكرهه النساء عند أنفسهن، على الرغم من الكبت الجيد، وبدء الحيض.

الاستعمال في الالتهاب والكبت المناعي

Use in inflammation and for immunosuppression

يمكن إعطاء وصف مختصر هنا.

تختار الأدوية ذات التأثيرات القشرية السكرية، مثل البريدنيزولون، وهكذا لا تكون الجرعات محددة بالتأثيرات القشرية المعدنية التي تكون حتمية بالهيدروكورتيزون. لكن يبقى أساسياً استعمال جرعة صغرى تستطيع إنجاز التأثير المرغوب فقط. يجب أن يضحى جزئياً بالتأثير العلاجي أحياناً لاجتناب التأثيرات الضائرة، من أجل ذلك لم تثبت إمكانية فصل التأثيرات القشرية السكرية عن بعضها؛ لم يعرف فيما إذا كان هناك احتمال للتخلص من التأثيرات التقويضية والإبقاء على الفعل المضاد للالتهاب. لا يستطيع الطبيب السريري في بعض الحالات، مثل المتلازمة الكلوية nephrotic، أن يحدد بالضبط الفعل الذي يريد أن يزوده به مطور الدواء drug developer.

استعمالات نوعية أخرى Further specific uses

يعتمد اتخاذ القرار بإعطاء الكورتيكوستيرويد عموماً على معرفة احتمالية وكمية المنفعة (مع الأخذ بعين الاعتبار أن الجرعة العالية المطولة تسبب مضاعفات خطيرة حتماً مثل تخلخل العظم)، وعلى وخامة المرض وفيما إذا فشل المريض في الاستجابة على نحو مفيد للمعالجات الأخرى. إذ يمكن أن يمنح الخبراء معرفتهم الواسعة حول المرض. وفيما يلي بعض الأمثلة.

تستعمل الستيرويدات الكُظرية في كل الحالات التالية

تقريباً:

- التهاب الجلد التقشري Exfoliative dermatitis والفقاع pemphigus، في حال المرض الوخيم.
- أدواء الكولاجين، إذا كانت وخيمة مثل الذئبة الحمامية المجموعية، التهاب الشرايين العقدي، ألم العضلات الروماتزمي، التهاب الشريان ذي الخلايا العرطلة القحفية

إلى الهيدروكورتيزون بمقدار أقل مما هو في القصور البدئي. قلماً يحتاج إلى هرمون مثبت للصدور، حيث تتحكم الغدة النخامية قليلاً في إنتاج الألدوستيرون التي تستجيب بدرجة رئيسية لتركيز البوتاسيوم البلازمي وجُملة الريتين أنجيوتنسين. يعطى الثيروكسين والهرمونات الجنسية عندما يكون الأمر ملائماً. ليس هناك اختلاف هام significantly عموماً عن معالجة قصور الكُظر الأولي.

قصور قشر الكُظر العلاجي المنشأ: السحب المفاجئ

Iatrogenic adrenocortical insufficiency: Abrupt withdrawal

(راجع أيضاً سحب المعالجة الدوائية بالكورتيكوستيرويد). يحدث هذا عند المرضى الذين تلقوا معالجة دوائية مطولة بالكورتيكوستيرويد حديثاً التي تثبط إنتاج الهرمون المطلق للموجهة القشرية CRH من الوطاء مما يؤدي إلى فشل كظري ثانوي. يعالج بعود بدء المعالجة أو يعالج وكأنه قصور حاد حسبما هو ملائم. يجب سحب المعالجة بالستيرويد تدريجياً لاجتناب نوب التوقف الحادة، وللسماع للوطاء والنخامية والكُظر باسترجاع الوظيفة الطبيعية. عندما يتعرض، كذلك، المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيرويد للعدوى أو العملية الجراحية (كرب رئيسي) فيجب أن يعالجوا وكأنهم مصابون بقصور أولي.

قد لا يؤدي السحب المفاجئ، بعد استعمال جرعات كبيرة من الهرمون بهدف كبت الالتهاب أو الأرجية، إلى نوبة قصور كُظري فقط، بل إلى نكس المرض، الذي كُبت فقط ولم يَشَف. قد يعد هذا النكس وخيماً جداً، يهدد الحياة أحياناً.

المعالجة الدوائية PHARMACOTHERAPY

كبت وظيفة قشر الكُظر

Suppression of adrenocortical function

تمّ محاولة لكبت إفراز الأندروجين الكُظري في المتلازمة الكُظرية التناسلية والاسترجال الكُظري، من خلال تثبيط إنتاج الموجهة القشرية النخامية بواسطة البريدنيزولون أو الديكساميثازون. يعد كبت إنتاج الأندروجين فعالاً بوجود

(معالجة ملحة لحماية الرؤية)، التهاب الجلد والعضل.

• الربو الوخيم الحاد

• الالبيضا اللمفاوي الحاد (راجع الفصل 30)

• فقر الدم الانحلالي المكتسب

• التفاعلات الأرجية الوخيمة من جميع أنواعها، مثل داء المصل، الوذمة الوعائية، داء الشعرينات. لا تستعمل
تسيطر وحدها على التظاهرات الحادة للصدمة التأقية لأنها لا تؤثر بسرعة كافية

• رفض غرس الأعضاء

• إصابة النخاع الحادة: جرعة مختصرة، ومبكرة، وعالية (لإنقاذ الوذمة/الالتهاب)

• التهاب الكبد المزمن الفعال المناعي الذاتي: تحسن الكورتيكوستيرويدات العافية، وتحسن وظيفة الكبد والنسجيات الكبدية؛ يفيد الريدنيزولون بحوالي 80% ويجب أن يستمر لفترة طويلة، حيث ينكس أغلب المرضى إذا سحب الدواء.

تستعمل الستيرويدات الستيرويدية في بعض حالات:

• حمى الروماتزم.

• التهاب المفصل الروماتويدي.

• التهاب الفقار المقسط.

• التهاب القولون التقرحي والتهاب المستقيم.

• التهاب الأمعاء الناحي (داء كرون).

• الربو القصبي وحمى الكأ hay fever (التهاب الأنف الأرجي): وبعض حالات التهاب القصبات المترافقة بانسداد ملحوظ في المسالك الهوائية أيضاً.

• الساركويد sarcoidosis. إذا كان هناك فرط كالسيوم الدم أو تهديد لعضو رئيسي، مثل العين، فيكون إعطاء الستيرويد الستيرويد ملحاً. قد يؤخر من التليف الرئوي ويحسن تظاهرات الجهاز العصبي المركزي.

• داء المرتفعات/داء الجبال الحاد، إذ ينقص الوذمة الدماغية.

• الوقاية من التفاعلات الضائرة لعوامل التباين الشعاعي عند المرضى الذين أصيبوا سابقاً بتفاعل وخيم.

• أدواء الدم الناجمة عن أضداد الدوران مثل الفرورية قليلة

الصفائح (قد تنقص أيضاً من الهشاشة الشعرية وتقلل من الفرورية على الرغم من بقاء الصفائح قليلة)؛ نُدرة المُحَبَّات agranulocytosis.

• أدواء العين. الأمراض الأرجية والالتهاب غير الورمي الحبيبي للمسبيل العنبي. لكنه قد يجعل العدوى الجرثومية والفرورية أسوأ. يُعد استعمال الستيرويدات لكبت الالتهاب في العدوى عموماً غير مرغوب، يجب أن يترك لاختصاصي طب العيون وأن يشرك مع معالجة كيميائية فعالة؛ يُعد هذا هاماً جداً في العدوى بفيروس الهربس. يجب فحص الكمال القرني Corneal integrity قبل الاستعمال الستيرويدي (تستيل قطرة من الفلوريسين). يسبب الاستعمال المطول للكورتيكوستيرويد كقطرات عينية الزرق glaucoma إذ يصاب واحد من عشرين من السكان (خلعة وراثية a genetic trait). يطبق الهيدروكورتيزون والريدنيزولون أو الفلوروميثالون flourometholone عموماً على شكل قطرات، أو حقن تحت الملتحمة.

• المتلازمة الكلوية nephrotic syndrome. يستجيب المصابون بتبدلات مرضية صغيرة جيداً للمعالجة اليومية أو المتناوبة. بإعطاء الريدنيزولون 60 ميلي غرام/يومياً، سوف تختفي 90% من البيلة البروتينية عند المرضى والتي في خلال 4 - 6 أسابيع، ومن ثم تتضاءل الجرعة على مدى 4 - 3 أشهر. قد تخرض المعالجات الأطول حدوث التأثيرات الضائرة. يُعد النكس شائعاً 50% ولا بد أن توجد جرعة أدنى من الستيرويد بحيث تحافظ على المريض بحالة جيدة. إذا كان الستيرويد غير مرغوب لأي سبب فسوف يكون البديل بإعطاء السيكلوفسفاميد أو الكلورامبوسيل. قد يستجيب التهاب كبيبات الكلى الغشائي لجرعة عالية من الكورتيكوستيرويد مع الكلورامبوسيل chlorambucil أو بدون.

• ضروب مختلفة من الأمراض الجلدية A variety of skin diseases، مثل الإكزيمة. قد تعالج الحالات الوخيمة بالضامادات المسدة Occlusive dressings إذا لم يرغب بالتأثير المجموعي، على الرغم من ذلك فقد يكون

الامتصاص هاماً (راجع الفصل 16).

- النقرس الحاد الذي يقاوم الأدوية الأخرى (راجع الفصل 15).

سحب المعالجة الدوائية

WITHDRAWAL OF PHARMACOTHERAPY

كلما كانت المعالجة طويلة الأمد كلما توجب أن يكون السحب أبطأ. عندما تستعمل لمدة لا تقل عن الأسبوع (كما في الربو الخفيف)، فإن سحبها يكون مأموناً، وينجز في بضع خطوات، على الرغم من وجود بعض الكبت الوطائي. عندما تستعمل لمدة أسبوعين، مع وجود رغبة في سحبها السريع، فينقص 50% من الجرعة يومياً؛ ولكن إذا عُولج المريض لفترة أطول، فإن إنقاصها يترافق باختطار مضاعف لاندلاع المرض وحدوث قصور كظري علاجي المنشأ؛ لذا يجب السحب ببطء شديد، مثلاً 2.5 - 5 ميلي غرام من الريدنيزولون، أو ما يكافئها بفواصل 3 - 7 أيام.

يتضمن المخطط البديل تنصيف الجرعة أسبوعياً حتى الوصول إلى 25 ميلي غرام من الريدنيزولون أو ما يكافئه، تنقص بعد ذلك حوالي 1 ميلي غرام كل ثالث يوم أو سابع يوم. قد تكون أقراص الأطفال (1 ميلي غرام) مفيدة خلال السحب.

قد تكون هذه الجدول مع ذلك سريعة جداً (يزداد خلالها حدوث التعب، ومتلازمة dish - rag، أو نُكس المرض). وقد يحتاج لمعدل أبطأ يعادل 1 ميلي غرام من الريدنيزولون (أو ما يكافئه) كل شهر ولاسيما عندما تقارب الجرعة المستوى الفيزيولوجي المطلوب (تكافئ من الريدنيزولون 5 - 7.5 ميلي غرام يومياً).

يستعمل اختبار التتراكوزاكتريد Tetracosactride أو القياسات البلازمية للموجهة القشرية لتقييم شفاء الاستجابة الكظرية، يجب أن لا توحى النتائج الإيجابية بالشفاء الكامل على مقدرة المريض للاستجابة لحالات الكرب؛ أفضل ما تظهر به الحالة الأخيرة هو الاستجابة الوافية لنقص سكر الدم المحرض بالأنسولين (اختبار إضافي لاستجابة قدرة الوطاء/النخامية).

يجب ألا تستعمل الموجهة القشرية لتسريع الشفاء القشري الكظري الضامر، إذ تسبب كبتاً آخرًا للمحور الوطائي

- فرط كالسيوم الدم الناجم عن الساركويد والتسمم بالفيتامين D يستجيب للمعالجة بالريدنيزولون 30 ميلي غرام يومياً (أو ما يكافئها من الستيرويدات الأخرى) لمدة 10 أيام. يستجيب فرط كالسيوم الدم الناجم عن الورم النقي myeloma وبعض الخباثات الأخرى بأسلوب متغير. لا يستجيب فرط كالسيوم الدم الناجم عن فرط الدريقات parathyroid للستيرويدات.

- ارتفاع الضغط داخل القحف الناجم عن وذمة الدماغ، مثل الورم الدماغي أو التهاب الدماغ (قد ينقص التأثير المضاد للالتهاب من النفوذية الوعائية ويفعل خلال 12 - 24 ساعة): يعطى الديكساميثازون 10 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً (أو ما يكافئه) في البداية ثم 4 ميلي غرام كل 6 ساعات بالطريق الالتهام، تنقص الجرعة بعد 2 - 4 أيام وتسحب بعد مضي 5 - 7 أيام؛ قد تستعمل جرعات أكبر في تلطيف الورم الدماغي غير القابل للجراحة.

- المخاض المبسر preterm labour: (للأم) لتعزيز نضج رئة الجنين.

- رشف الحمض المعدي (متلازمة مندلسون).

- الورم العضلي الويل: راجع الفصل 21.

- السرطان، راجع الفصل 30.

الاستعمال في التشخيص Use in diagnosis: اختبار

كبت الديكساميثازون. يؤثر الديكساميثازون على الوطاء (بأسلوب مشابه للهيدروكورتيزون) لينقص من نتاج الهرمون المطلق للموجهة القشرية (CRH)، لكنه لا يتداخل مع قياس الكورتيكوستيرويد في الدم أو البول. يشير الكبت الطبيعي لإنتاج الكورتيزول بعد إعطاء الديكساميثازون إلى سلامة المحور الوطائي/النخامي/الكظري، بينما ينطوي فشل الكبت على فرط إفراز مَرَضِيٍّ للهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH من الغدة النخامية أو للكورتيزول من الكظر. يستخدم الديكساميثازون بسبب فعله المطول (24 ساعة). ثمة عدة

aromatase الذي يحول الأندروجينات إلى الإستروجينات. يعطى مدخر الحقن 250 ميلي غرام داخل العضل مرتين في الشهر في معالجة بعض المصابات بسرطانة الثدي الناكس على التاموكسيفين.

أمينوغلوتيثيميد *Aminoglutethimide* يُحصر مبكراً، وبقي من تحول الكوليستيرول إلى اليريجنينولون *Pregnenolone*. لذا فهو يُحصر تخليق جميع الستيرويدات، الهيدروكورتيزون، الألدوستيرون والهرمونات الجنسية (بما فيها تحول الأندروجينات إلى الإستروجينات)؛ له استعمال في سرطان الثدي. كيتوكونازول *Ketoconazole* هو مضاد فطري فعال له مقدرة على حصر تخليق ستيروول/ستيرويد (*Sterol/steroid*) (الأرغوستيروول في حالة الفطريات). يثبط الغدد التناسلية وقشر الكظر عند الرجل، ويستعمل في متلازمة كوشينغ وسرطانة البروستات.

المناهضة التنافسية للستيرويدات الكظرية

COMPETITIVE ANTAGONISM OF ADRENAL STEROIDS

سبيرونولاكتون *Spironolactone* يناهض الأثر المثبت للصدويم الذي يمتلكه الألدوستيرون والقشرائيات المعدنية الأخرى. يستعمل في فرط الألدوستيرونية الأولية والثانوية (الفصل 26).

الهرمون الموجة لقشر الكظر ACTH (الموجة القشرية)

Adrenocorticotrophic hormone ACTH (corticotropin)

الموجة القشرية الطبيعية *natural corticotropin* تتألف من 39 حمضاً أمينياً عديدة الببتيد تفرز من الغدة النخامية الأمامية؛ يُستحصل عليها من النخامات الحيوانية.

تكمن فعاليتها الفيزيولوجية في الأحماض الأمينية الأربعة والعشرين الأولى (وهي أحماض أمينية شائعة عند كل الأنواع) وتكمن معظم الفعالية المناعية في الحموض الأمينية الخمسة عشر الباقية.

النخامي الذي يعتمد عليه مستقبل المريض في الشفاء. يكفي الشفاء التام للوظيفة الوطائية/النخامية/الكظرية لتدبير العلل الداغلة الوحيدة أو الجراحة الذي يتم خلال شهرين عموماً وأحياناً يحتاج أكثر من سنتين.

ثمّة العديد من التقارير حول الوهط *Collapse*، أو حتى الغيبوبة، التي تحصل خلال بضع ساعات من إهمال المعالجة بالستيرويد، مثل جهل المرضى بالاختطار الذي عرّضهم أطباؤهم إليه أو فشل حصولهم على الأقراص أو لأسباب أخرى تافهة؛ لكنها ليست ثابتة. يجب أن يُعلم المرضى حول مخاطر إهمال المعالجة، ويجب خلال المرض الداغل، استعمال المستحضرات (داخل العضل) بحرية. نُوقشَ التحذير والجراحة عند المصابين بقصور قشر الكظر في مكان آخر في هذا الفصل.

تنشيط تخليق الستيرويدات الكظرية

والهرمونات الستيرويدية الأخرى

Inhibition of synthesis of adrenal and other steroid hormone

تستعمل هذه العوامل في تشخيص أمراض الكظر وفي ضبط الإنتاج المفرط للكورتيكوستيرويد، مثل إنتاج الموجة القشرية من أورام النخامية (متلازمة كوشينغ)، أو الورم الغدي القشري الكظري أو السرطانة عندما لا يمكن نزع السبب. يجب أن تستعمل برعاية خاصة لأنها قد تُورث قصوراً كظرياً حاداً. تثبط بعض هذه العوامل تخليق الستيرويد.

ميتيرابون *Metyrapone* يثبط الميتيرابون إنزيم 11 - بيتا هيدروكسيلاتز، الذي يحول طلائع 11 - ديوكسي إلى الهيدروكورتيزون، الكورتيكوستيرون والألدوستيرون. يؤثر على تخليق الألدوستيرون أقل مما يؤثر على القشرائيات السكرية.

تريلوستان *Trilostane* يُحصر التريلوستان سبل التخليق المبكرة (3 - بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة الهيدروجين) ولذا يثبط تخليق الألدوستيرون.

فورميستان *Formestane* هو مثبط نوعي للأروماتاز

يستجيب إنتاج الغدة النخامية من الموجة القشرية بسرعة للمتطلبات الفيزيولوجية بآلية استتباب الارتجاع السلبى negative-feedback homeostatic المألوف. لما كان العمر النصفى للموجة القشرية هو 10 دقائق وكان قشر الكظر يستجيب بسرعة (خلال دقيقتين) فمن البساطة التصحيح السريع لتتاج الستيرويد.

الموجات القشرية التخليقية Synthetic corticotropins
تمتاز هذه الموجات القشرية بأن سلاسل الحمض الأميني أقصر (خالية من الأحماض الأمينية من 25 - 39) وأقل احتمالاً لأن تسبب أرجية خطيرة، على الرغم من ذلك فقد تحدث. إضافة لأنها غير ملوثة بالبروتينات الحيوانية التي لها أثر مستأرجات فعولة potent allergens.

تتراكوزاكتريد Tetracosactride (تتراكوزاكترين): يتألف من الأحماض الأمينية الأربعة والعشرين الأولى الفعالة بيولوجياً من الموجة القشرية الطبيعية (من الإنسان أو الحيوان ولذا فهي تمتلك خصائص مشابهة له، مثل العمر النصفى وهو 10 دقائق).

ACTIONS الأفعال

تنبه الموجة القشرية تخليق الكورتيكوستيرويدات (الذي يُعدّ فيها الهيدروكورتيزون الأهم) ودرجة أقل أهمية الأندروجينات من قبل خلايا قشر الكظر. تمتلك تأثيراً صغيراً (عابراً) على إنتاج الألدوستيرون، الذي قد يكون مستقلاً، في غياب الموجة القشرية وفي ضمور خلايا القشر الداخلي. يُضبط إطلاق الموجة القشرية الطبيعية من الغدة النخامية عن طريق الهرمون المطلق للموجة القشرية (CRH) أو الكورتيكوليبيرين: Corticoliberin بواسطة الوطاء، يتأثر إنتاج الموجة القشرية بالكروب البيئية بالإضافة إلى المستويات الدورية للهيدروكورتيزون. إن التركيز البلازمي العالي لأي ستيرويد له تأثير قشري سكري يقي من إطلاق الهرمون المطلق للموجة القشرية والكورتيكوترويين، يؤدي نقصه بالتالي إلى قصور قشري كظري. يُعد هذا سبب الكارثة التي تلي الامتناع المفاجئ عن المعالجة بالستيرويد عند

مريض معالج على نحو مزمن ولديه قشر كظري ضامر.

التأثيرات The effects تتضمن تأثيرات الموجة القشرية تحرر الستيرويدات (الهيدروكورتيزون، الأندروجينات) بفعلها على قشر الكظر. تسبب الجرعة المطولة الثقيلة صورة سريرية لداء كوشينغ.

الاستعمالات Uses تستعمل الموجة القشرية بدرجة رئيسية في التشخيص، وعلى نحو نادر في المعالجة. تُعد غير فعالة عند أخذها فمياً ويجب أن تحقن مثل بقية الهرمونات الستيرويدية.

الاستعمال التشخيصي Diagnostic use: تستعمل لاختبار مقدرة قشر الكظر على إنتاج الكورتيزول، بالاختبار القصير، يقاس تركيز الكورتيزول البلازمي (الهيدروكورتيزون) قبل الحقن العضلي للتتراكوزاكتريد (سيناكتين Synacthen) وبعده؛ تكون الاستجابة الطبيعية بارتفاع التركيز البلازمي للهيدروكورتيزون لأكثر من 200 نانومول/لتر. تكتنف التغيرات الأطول للاختبار في حالات الصعوبة استعمال مُستحضر مَذخَرِي depot formulation (الإطلاق المستدام Sustained - release) حقناً عضلياً. يحقن على سبيل المثال 1 ميلي غرام من المُدخّر يومياً لمدة ثلاثة أيام في الساعة 9 صباحاً، مع اختبار التتراكوزاكتريد tetracosactride القصير الذي ينجز في اليوم الثالث.

قلما يكون لها استعمال علاجي ملائم لأن الهرمون البتيدي يجب أن يحقن؛ لا يمكن الحصول على الفعل القشري السكري الانتقائي (بدون التأثير القشري المعدني)، والنتائج السريرية غير منتظمة. لا يمكن الاعتماد على الموجة القشرية لتعيد نتاج الكورتيزول الكظري عندما يسحب الستيرويد بعد الاستعمال العلاجي المطول، كذلك لا تعيد الموجة القشرية الوظيفة الوطائية/النخامية المكبوتة كجزء من المحور الوطائي/النخامي/الكظري.

المستحضرات Preparations

إن التتراكوزاكتريد حقناً هو مسحوق يُذوب في الماء مباشرة قبل حقنه وريدياً أو عضلياً أو تحت الجلد.
حقنة تتراكوزاكتريد الزنك Tetracosactride Zinc

- Freidy J F 1988 Reactions to contrast media and steroid pretreatment. *British Medical Journal* 296: 809
- Hench P S et al 1949 The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 24: 181, 277 (acute rheumatism). The classic studies of the first clinical use of an adrenocortical steroid in inflammatory disease. See also page 298 for an account by E C Kendall of the biochemical and pharmaceutical background to the clinical studies. Kendall writes of his collaboration with Hench, 'he can now say "17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone" and in turn I can say "the arthritis of lupus erythematosus"'. In sophisticated circles, however, I prefer to say, "the arthritis of L.E.".
- Hilditch K 2000 My Addison's disease. *British Medical Journal* 321: 645 (A patient's account of the disease.)
- Lamberts S W J, Bruining H A, de Jong F H 1997 Corticosteroid therapy in severe illness. *New England Journal of Medicine* 337: 1285-1292
- Lipworth B J 2000 Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet* 356: 87-88
- Lavin M J et al 1986 Use of steroid eye drops in general practice. *British Medical Journal* 292: 1448
- Marx J 1995 How the glucocorticoids suppress immunity. *Science* 270: 232-233
- Mitchell A, O'Keane V 1998 Steroids and depression. *British Medical Journal* 316: 244-245
- Newton R W et al 1978 Adrenocortical suppression in workers manufacturing synthetic glucocorticoids. *British Medical Journal* 1: 73

Injection (السيناكتين مدخري Synacthen Depot) حيث يُمتز الهرمون إلى فُسفات الزُّنك ومنه ينطلق ببطء. يستعمل هذا الشكل البطيء التحرر في اختبار التراكوزاكريد الطويل.

المخلص
<ul style="list-style-type: none"> • ينتج الكورتيزول والألدوستيرون من قشر الكُظُر ولهما أدوار فيزيولوجية وفارماكولوجية رئيسية. • تكون التراكيز الفيزيولوجية للكورتيزول أساسية في دعم الدوران وإنتاج الغلوكوز. تكون التراكيز الفيزيولوجية للألدوستيرون أساسية في الوقاية من فقدان الصوديوم المفرط. • من أجل الاستعمالات الفارماكولوجية المجموعية، يستعمل البريدنيزولون أو الستيرويدات القشريّة الكُظريّة الأخرى لأنها أكثر القشريّات السُكريّة انتقائية، فهي تمتلك مثلاً فعالية قليلة مُثبتة للصوديوم. • قد يتطلب الإعطاء الموضعي (الجلد، الرئة)، ستيرويدات مغلورة أكثر فاعلية. • تثبط القشريّات السُكريّة تفعيل انتساخ العديد من السيوكينات الالتهابية، فتعطى أدواراً متعددة الاستعمال في معالجة العديد من الأنماط الالتهابية. • يعدّ الفلودروكورتيزون ذو قيمة علاجية في العديد من الحالات المفقدة للصوديوم، وفي معظم حالات اعتلال الأعصاب المناعي الذاتي.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Boscaro M et al 2001 Cushing's syndrome. *Lancet* 357: 783-791
- English J et al 1983 Diurnal variation in prednisolone kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 33: 381

السُّكْرِي، الأنسولين، العوامل المضادة للسكري الفموية، السمّنة

Diabetes mellitus, insulin, oral antidiabetes agents, obesity

المُلخَص

يصيب الداء السُّكْرِي حوالي 1 - 2% من السكان المحليين. يتطلب التدبير العلاجي الناجح تعاوناً وثيقاً بين المريض والطبيب.

- السُّكْرِي والأنسولين
- الأنسولين في الاستعمال الحالي (يتضمن اختيار المستحضرات، التأثيرات الضائرة، نقص سكر الدم، المقاومة للأنسولين).
- الأدوية الفموية المضادة للسكري
- معالجة السُّكْرِي
- الحمض الكيتونسي السُّكْرِي
- الجراحة عند المرضى السُّكْرِيِّين
- السمّنة و فرط الوزن

كتاب Joslin الكبير: أنك قد تعيش لمدة أربع سنوات بالمُخَمَصَة starving إذا كنت محظوظاً. [ذهب إلى إيطاليا وبينما كانت صحته تتدهور، استقبل رسالة من صديقه الاختصاصي بالكيمياء الحيوية تقول] كان هناك ما يدعى "الأنسولين" ظهر باسم جيد في كندا، ما رأيك بالذهاب إلى هناك والحصول عليه. قلت له: لا شكراً لك؛ لقد جربت العديد من الدجالين من أجل السُّكْرِي؛ سوف أنتظر وأرى. ثم أصبت بالتهاب الأعصاب المحيطية... وهكذا عندما أبرق لي صديقي يقول "لقد حصلت على الأنسولين - إنه يعمل - عُدّ بسرعة"، استجبت لذلك، عدت إلى مستشفى الكلية الملكية في لندن، وذهبت إلى المخبر عندما فُتِح... كان كل ذلك تجريبياً لأجل [ليس لنا] معرفة أي شيء حوله... وهكذا قررنا أخذ 20 وحدة من الشكل المدور اللطيف. تناولت فطوراً جيداً البيض، ولحم الخنزير، والخبز المحمص. كنت لم أذق الخبز المحمص منذ شهور وشهور... كان بولي حالياً من السكر تماماً في الساعة الثالثة بعد الظهر. لم يحدث هذا منذ بضعة شهور. لذلك هتفنا (Cheer) لكل من Banting¹ و Best.

لكن أصبت في الساعة الرابعة بعد الظهر بشعور رعاشي فظيع وألم الجوع. كانت تلك معاناتي الأولى بنقص سكر الدم. لقد تذكرنا أن باتينغ وبيست قد وصفا تأثير جرعة الأنسولين المفرطة عند الكلاب. تناولت بعض السكر

السُّكْرِي والأنسولين

Diabetes mellitus and Insulin

لمحة تاريخية HISTORY

أعطى الأنسولين (كخلاصة لخلايا الجزيرة البنكرياسية) لأول مرة لمريض مُعَوَّز الأنسولين عمره 14 عاماً في 11 كانون الثاني/يناير عام 1922 في تورنتو، بكندا. تبين أن مريضاً بالغا يعاني من السُّكْرِي قد تطور لديه المرض في عام 1920 وعاش، حتى عام 1968، بسبب الأنسولين، قال هذا المريض: إن العديد من الأطباء، بعد أن أصيبوا بالمرض، قد أصبحوا اختصاصيين بهذا المرض... ولكن ذلك لم يحدث معي. كنت أدرس الجراحة عندما أصابني السُّكْرِي. ذكر

¹ G Banting and C H Best of Toronto, Canada (see also Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1922 7:251)

والبسكريت ثم أصبحت بعدها مباشرة بحالة جيدة².

يصنف السكرى كما يلي:

النمط الأول: (سُمي سابقاً، السكرى المعتمد على الأنسولين، IDDM) الذي يحدث نمطياً عند الفتيان الصغار الذين لا يفرزون الأنسولين.

النمط الثاني: (سُمي سابقاً، السكرى غير المعتمد على الأنسولين، NIDDM)، الذي يحدث نمطياً عند المسنين، السمان غالباً الذين يستبقون القدرة على إفراز الأنسولين ولكنهم يقومون فعله. تستعمل هذه المصطلحات والمختصرات في هذا الفصل.

مصادر الأنسولين Sources of Insulin

يُخلَق الأنسولين ويُخزَّن (مرتبطاً مع الزنك) ضمن حبيبات في خلايا بيتا للجزر البنكرياسية. يفرز يومياً مقدار 30 - 40 وحدة، الذي يشكل 25% من محتوى الأنسولين الإجمالي في البنكرياس. يعدُّ تركيز الغلوكوز الدموي العالي العامل الرئيسي المعرض على إفراز الأنسولين.

الأنسولين هو عديد ببتيد ذو سلسلتين (سلسلة A، تحوي 21 حمضاً أمينياً والسلسلة B، تحوي 30 حمضاً أمينياً) ترتبط بجسور ثنائية السلفيد disulphide. تُعد البنية الأساسية التي تمتلك فعالية استقلالية شائعة في كل أنواع الثدييات ولكن ثمة اختلافات صغيرة بين الأنواع، أدت إلى تطوير الأضداد عند كل المرضى المعالجين بالأنسولين الحيواني، إضافة إلى الشوائب التي لم يمكن اجتنبها في المستحضرات. تتضمن مستحضرات الأنسولين ما يلي.

- **الأنسولين البقري Bovine** يختلف عن الأنسولين البشري بثلاثة حموض أمينية وهو أكثر مُستضدياً antigenic للإنسان من (تكويناً للأضداد) عند الإنسان.
- **الأنسولين الخنزيري Porcine** يختلف عن الأنسولين البشري بمحمض أميني واحد فقط.

- **الأنسولين البشري Human** صنع في عام (1980) إما بالتعديل الإنزيمي للأنسولين الخنزيري، أو باستعمال الدنا المأشوب لتخليق طليعة الأنسولين التي تشكل

الجزئية الطليعية للأنسولين. قد تم ذلك بإدخال اصطناعي للدنا DNA إلى الإيشرية القولونية أو الخميرة ycast.

تمتلك الأشكال الثلاثة من الأنسولين متواليات الحمض الأميني نفسه، لكنها مصممة على نحو منفصل إلى أنسولين emp (الخنزيري المعدل إنزيمياً)، prb (طليعة الأنسولين المأشوب من الجراثيم) و pyr (طليعة الأنسولين المأشوب من الخميرة). على الرغم من أن أحد حوافز إدخال الأنسولين البشري كان لاجتناب إنتاج أضداد الأنسولين، كانت المستأرجات allergens تجاه الأنسولين الأقدم كبيرة وناجمة عن الشوائب في المستحضرات، واحتجبت على نحو جيد بالتساوي باستعمال الأنسولين البقري والخنزيري ذو المكون الوحيد والتنقية العالية. سُحبت المستحضرات الأخرى. لا يوجد اختلافات منهجية في الفعالية بين الأنسولين الحيواني والبشري، لكن يجب مراجعة أي تبديل في المستحضر الموصوف للمريض بعناية (راجع أدناه).

مُسْتَقْبَلَات الأنسولين Insulin Receptors

يرتبط الأنسولين مع الوحدة ألفا Subunit α على مستقبلته. أما الوحدة β فهي التيروزين كيناز التي تتفعل بارتباط الأنسولين وتجري فسفرها الذاتية autophosphorylated. تفسر التيروزين كيناز أيضاً ركائز أخرى فتبتدئ بذلك شلال الإشارة signaling cascade ويتبعها استجابة بيولوجية. تتحلى مُسْتَقْبَلَات الأنسولين على سطح الخلايا المستهدفة (غالباً الكبد، العضلات، الدهن). يختلف عدد المُسْتَقْبَلَات على نحو عكوس مع تركيز الأنسولين الذي تتعرض له، فمثلاً يحدث انحطاط في عدد مُسْتَقْبَلَات الأنسولين (down-regulation) عند تعرضها لتركيز عالٍ من الأنسولين وتنقص الاستجابة للأنسولين (مقاومة الأنسولين Insulin resistance)؛ يزداد عدد مُسْتَقْبَلَات الأنسولين (التنظيم الأعلى up-regulation) عند تعرضها لتركيز منخفض من الأنسولين وتزداد الاستجابة للأنسولين. يمتلك مرضى السكرى من النمط الثاني مقاومة للأنسولين.

يسبق فرط الأنسولينية بدء السكرى ويعتقد بأن المقاومة قد تكون ثانوية للتنظيم النازل down regulation لمُسْتَقْبَلَات

² موزج من لورانس ر.د. عام 1961، مشفى الكلية الملكية Gazette 40:220 نُسحت من تسجيل حديث بعد عداثة المشاء dinner talk إلى طلاب جمعية تاريخية.

- يمكن استخدام نقص سكر الدم المحدث بالأنسولين كاختبار لوظيفة الغدة النخامية الأمامية (يطلق هرمون النمو والموجهة القشرية).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

- يفرز الأنسولين من البنكرياس بصورة طبيعية، يدخل الوريد البابي ويمر مباشرة إلى الكبد، حيث يؤخذ نصفه. يدخل الباقي ويتوزع في الدوران المحموي لذا يكون تركيزه (عند الأشخاص في الصيام) حوالي 15% فقط من مجموع الداخل للكبد.
- عندما يحقن الأنسولين تحت الجلد ويدخل إلى الدوران المحموي فإن كلاً من الكبد والأعضاء المحيطة تستقبل التركيز نفسه.

قد يكون لهذا الاختلاف أهمية سريرية وهذا يفسر لماذا تحرر بعض مضخات الأنسولين المستمرة الأنسولين (راجع أدناه) داخل الصفاق بدلاً من تحت الجلد. عادة ما يستعمل الأنسولين حقناً (تحت الجلد، داخل العضل، أو داخل الوريد) لأنه يهضم إذا ابتلع. يمتص إلى الدم³ ويتعطل في الكبد والكلى؛ يظهر حوالي 10% منه في البول. يبلغ عمره النصفى 3 دقائق.

لقد طوّرت طرق بديلة إضافة إلى الإبر والحاقن، يستفيد بعضها من حرائك الأنسولين ومنها: أقلام الأنسولين insulin pens (المجهزة بطليعة تحميل أو خرطوشة قابلة للاستعاضة)، والتسريب الخارجي والمضخات القابلة للغرس implantable pumps. تعدّ الطريقة الأخيرة ملائمة للتحكم الدقيق المستمر بوظيفة الارتجاع البيولوجي المحموي biofeedback system، لكن هناك صعوبات من أجل الإعاضة الروتينية لعوز الأنسولين. لذا تستعمل مستحضرات الإطلاق المستمر (المدّخر Depot) للتزويد بأسلوب مناسب قريب للوظيفة الطبيعية

الأنسولين إضافة للحوادث داخل الخلايا ما بعد المستقبلية. تعدّ السمنة obesity عاملاً رئيسياً في تطوير المقاومة للأنسولين. قد تشفى recover الاستجابة نحو الأنسولين عند المرضى كنتيجة للنظام الغذائي dieting، إذ ينقص إفراز الأنسولين وتزداد المستقبلات الخلوية وتصحح حساسية الأنسولين.

أفعال الأنسولين Action of Insulin

تتضمن تأثيرات تنبيه مستقبلات الأنسولين تفعيل الغلوكوكيناز والغلوكوز فسفاتاز. يزيد الأنسولين من نقل الغلوكوز إضافة لاستخدامه، لا سيما من قبل العضلات والنسيج الشحمي. تتضمن تأثيراته ما يلي:

- إنقاص غلوكوز الدم نتيجة ازدياد قبط الغلوكوز في الأنسجة المحيطة (التي تحوله إلى غليكوجين أو دهون)، وإنقاص الإنتاج الكبدي من الغلوكوز (ينقص تعطل الغليكوجين وينقص استحداث السكر). عندما ينخفض تركيز الغلوكوز الدموي لأقل من العتبة الكلوية (10 ميلي مول/ لتر أو 180 ميلي غرام/100 ميلي لتر) تنقطع البيلة السكرية، كذلك يحدث إدرار بولي تناضحي للماء والكهارل. لذا يحدث البوال والتجفاف والعطش المفرط. عندما يهبط غلوكوز الدم، تنبث الشهية.

- تأثيرات استقلابية أخرى. يتعزز عبور الحموض الأمينية والبوتاسيوم إلى داخل الخلية إضافة إلى تمكين الغلوكوز من المرور عبر الأغشية الخلوية. يُنظم الأنسولين استخدام الكاربوهيدرات وانتاج الطاقة. يُعزز تخليق البروتين. ويثبط تعطيل الدهون (تحلل الشحم Lipolysis). يصبح السكر المعوز الأنسولين (النمط الأول) جفيفاً dehydrated نتيجة إدرار البول التناضحي، ومُصاباً بفرط كيتون الجسم بسبب تعطل الدهون بسرعة أكبر من إمكانية استقلاب مستقبلات الحمض الكيتوني.

الاستعمالات Uses

- يُعد السكرى الاستطباب الرئيسي.
- يعزز الأنسولين مرور البوتاسيوم على نحو متواقت مع الغلوكوز إلى داخل الخلايا، ويستخدم هذا التأثير لتصحيح فرط بوتاسيوم الدم (راجع الفصل 26).

³ يبلغ الأنسولين ذروة التركيز البلازمي (تحت الجلد) في خلال 60 - 90 دقيقة. يعد الامتصاص بطيئاً إذا كان هناك مرض وعائي محيطي أو تدخين، يعد الامتصاص سريعاً إذ أخذ المريض حماماً ساخناً أو استعمل الضوء فوق البنفسجي للسرير الشمسي. (الذي قد يمرض نوبة نقص سكر الدم) أو بالتمارين، تنجم هذه التأثيرات عن تبدلات في جريان الدم المحيطي.

والتوافق على نحو ملائم مع الحياة اليومية. قُدِّمَ أيضاً أسلوب مطور (مرتفع النمن حالياً) من مضخات التسريب الصغيرة Miniaturized التي يمكن استعمالها من قبل المرضى المعول عليهم.

الاختلافات بين الأنسولين البشري والحيواني

DIFFERENCES BETWEEN HUMAN AND ANIMAL INSULIN

يتمتع الأنسولين البشري بسرعة أكبر قليلاً من النسيج تحت الجلد مقارنة مع الأنسولين الحيواني، ويمتلك مدة فعل أقصر قليلاً، وكذلك فإن الأنسولين البشري أقل استمناً immunogenic من الأنسولين البقري، لكن ليس أقل من الأنسولين الخنزيري.

عندما يُبدل المريض من الأنسولين الحيواني، إلى الأنسولين البشري وكان يتناول أقل من 100 وحدة من الأنسولين الحيواني فمن المحتمل أن يتطلب كمية أقل بحوالي 10% من الأنسولين البشري، وإذا كان يتناول أكثر من 100 وحدة أنسولين حيواني، فهو يتطلب كمية أقل بحوالي 25% من الأنسولين البشري.

كان هناك اهتمام حول المرضى الذين يتناولون الأنسولين البشري الذين قد يعانون من نوب نقص سكر الدم الأكثر وخامة والأكثر تواتراً، لاسيما عندما ينتقلون من الأنسولين الحيواني إلى الأنسولين البشري. قد تنجم الوقوعات عن التدبير العلاجي للمشكلات بدلاً من الاختلافات الفارماكولوجية.

ثمّة بيئة على وجود وعي قليل تجاه نقص سكر الدم بالأنسولين البشري، فمثلاً قد تختلف الاستجابات الفيزيولوجية المنظمة - المعاكسة بين الأنسولين الحيواني والبشري. يعاني المرضى المعالجون بالأنسولين البشري من أعراض وُدية adrenergic أقل (تعرق، رعاش، خفقان)، حيث تُعَدُّ هذه الأعراض تحذيراً مفيداً، بينما لا يوجد تبدل في الأعراض العصبية (اعتلال الأعصاب بنقص السكر) (الدوخة، الصداع، عدم القدرة على التركيز). قد ينجم ذلك عن نقص الوعي تجاه الاستجابة التناقضية لتحسن ضبط السكر. لذا

ييدي المرضى ذوي المستوى الطبيعي من الهيموغلوبين المرتبط بالغليكوزيل (HbA1c) عدم تناقص في قبط الغلوكوز من قبل الدماغ خلال نوب نقص سكر الدم الذي يثير استجابة صماوية عصبية وعرضية عند المصابين بارتفاع مستويات الهيموغلوبين المرتبط بالغليكوزيل (HbA1c) (راجع Boyle et alK1995 في دليل القراءة الإضافية)

مستحضرات الأنسولين (الشكل 1.35)

PREPARATION OF INSULIN

هناك ثلاثة عوامل رئيسية:

- القوة (التركيز)
- المصدر (البشري، البقري، الخنزيري)
- التركيبة formulation

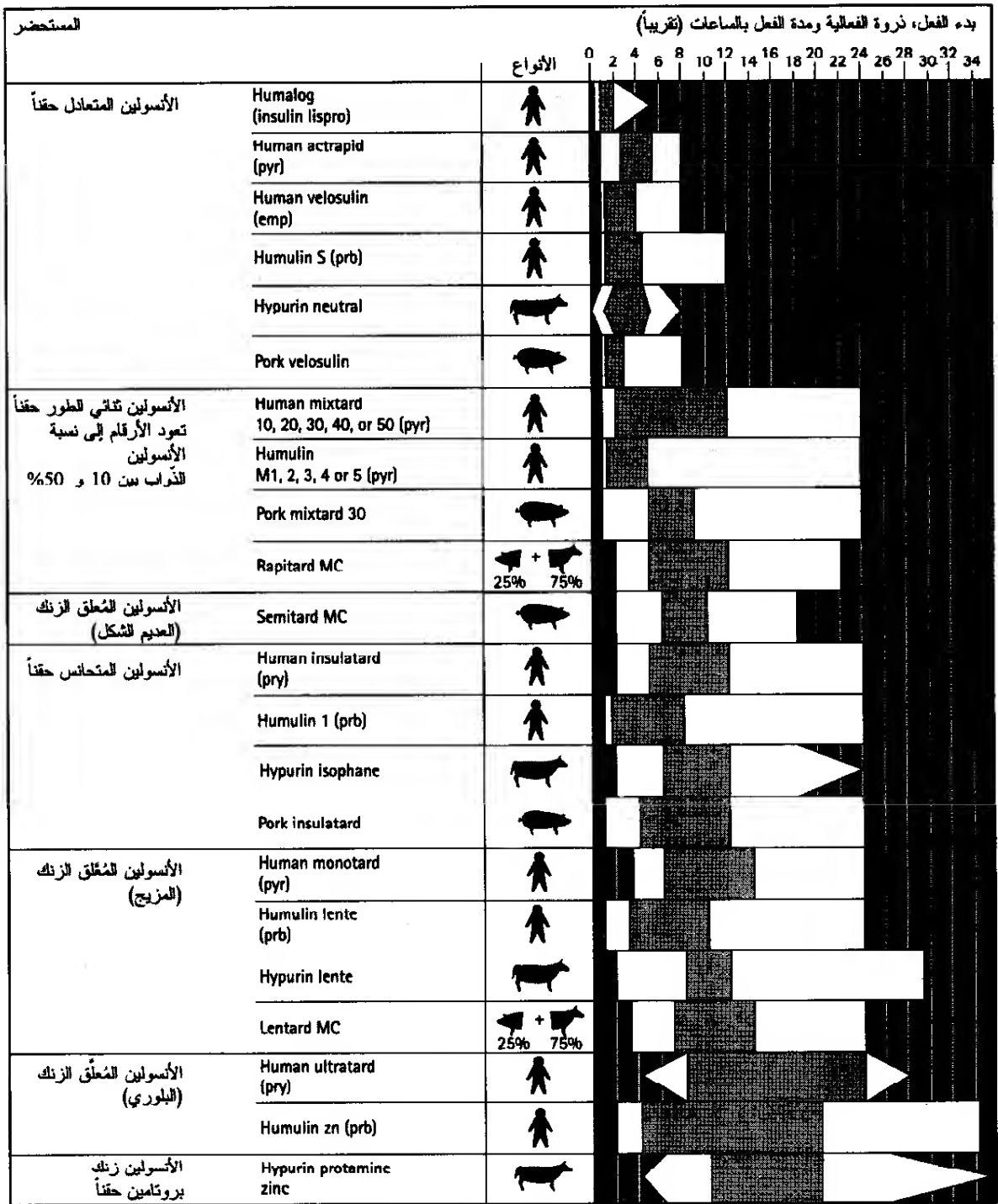
- محلول الأنسولين القصير الفعّل للاستعمال تحت الجلد، داخل العضل، أو داخل الوريد.

- مستحضرات الأنسولين المتوسطة الفعّل والمديدة الفعّل (إطلاق مستدام) حيث عُدل الأنسولين فيزيائياً بتوليفه مع البروتينات أو الزنك ليمطي مُعلَقاً عديم الشكل أو بلورياً؛ تعطى هذه المحاليل تحت الجلد وتفتك ببطء لتطلق الأنسولين الذوّاب (لا ينصح بالإعطاء العضلي، فقد يكون المساق الزمني لإطلاقه مختلف).

تقاس الجرعة الآن باستخدام وحدات دولية مُعايرة من خلال المقاييس الكيميائية.

يكون التدبير العلاجي للسكري باختبار أحد أنماط مستحضرات الأنسولين الأربعة (الحيواني، أو البشري)، التالية:

1. الأنسولين ذو مدة الفعّل القصيرة short duration (وُذو بدء سريع): الأنسولين الذوّاب (الأنسولين المُتعادل). أضيف حديثاً لهذا الصنف، الأنسولين ليسبرو Insulin Lispro (Humalog)، هو أنسولين بشري معدل بمعاكسة اثنتين من الحموض الأمينية فينتج عن ذلك أنسولين ذو بدء فعل سريع جداً very rapid of action (خلال 15 دقيقة من الحقن)، ويتشابه معه كذلك الأنسولين أسبارت Insulin Aspart.



prb- المنتج من pnc أنسولين المخلوق من الجراثيم باستخدام تكنولوجيا DNA الماشوب
pyr- المنتج من طليعة مخلقة من الخيرة باستعمال تكنولوجيا DNA الماشوب
emp- المنتج من التعديل الإنزيمي للأنسولين الخنزيري

الشكل 1.35: مخطط الأنسولين. أعيد إنتاجه بسماع من الدليل الشهري للاختصاصات الطبية. يخضع هذا المخطط للتبديل عندما تطور الشركات منتجاتها.

2. الأنسولين ذو مدة الفعل المتوسطة *Interimmediate duration* (بطيء بدء التأثير): أنسولين متجانس، مُعلّق الأنسولين مع البروتامين، أو الأنسولين المُعلّق الزنك، المزيج العديم الشكل أو البلوري.

3. الأنسولين ذو مدة الفعل الأطول *Longerduration*: الأنسولين المُعلّق الزنك، أو البلوري، أو البروتامين زنك أنسولين (الأنسولين المُعلّق مع كلٍ من الزنك والبروتامين).
4. الأنسولين المزيج *mixture* من الذّواب مع المتجانس *isophana*، يدعى رسمياً بالأنسولين الثنائي الطور *biphasic insulin*. يتوفر الآن أيضاً أنسولين مضاهي مزيج قصيرة الفعل. تتوفر مركبات الأنسولين المزيجية الأخرى، لكنها قليلة الاستعمال.

تسمية الأنسولين *Insulin Nomenclature*

ثمة التباس محتمل. فقد نشأت المشكلات لأن الأنسولين كجزيئة طبيعية (تختلف قليلاً بين الأنواع)، قد تمت صياغته بعدة طرق - استطاعت هذه الطرق جزئياً تحقيق المتطلبات المختلفة للمريض، وعكست جزئياً العمليات الصناعية المختلفة المستعملة من قبل الشركات الصيدلانية. والحمد لله، فثمة مراعاة للعلاقة بين المستحضرات لكن من المفيد القيام بشرح بعض الالتباسات المتبقية.

• الأنسولين الذّواب *soluble insulin* هو الأنسولين المتعادل *neutral* نفسه؛ يفضل كتيب الوصفات الوطنية البريطاني *BNF* المصطلح الأول، لكن مصطلح المتعادل مُصادق عليه دولياً من قبل *INN*، يرجع إليه عند وجود مستحضرات حمضية ومتعادلة الباهاء من الأنسولين الذّواب. يتوافر الأنسولين البشري، الخنزيري، والبقري.

• الأنسولين المتجانس *Isophane Insulin* يعدّ الاسم الوحيد المصادق عليه كمُعلّق للأنسولين مع البروتامين. يتاح منه أنسولين بشري، خنزيري وبقري والأخير؛ نادر الاستعمال.

• الأنسولين ثنائي الطور *Biphasic Insulin*، هو مزيج مسجل الملكية من الأنسولين الذّواب المتعادل والمتجانس، يحتوي الأنسولين الذّواب المتعادل بتركيز 10% و50% من تركيز

الأنسولين الإجمالي. يتوفر منه أنسولين بشري، خنزيري وبقري لكن أغلب المستحضرات في هذه المجموعة من الأنسولين البشري. تُنزع هذه المستحضرات حاجة المرضى لمزج الأنسولين الذّواب والمتجانس، دون فقدان مرونة الإعطاء للمقدار الصحيح من الأنسولين الذّواب (المتعادل) ليغطي الوجبة التابعة للجرعة.

• مزيج مُستعلق أنسولين الزنك *mixed insulin zinc suspension*، هو مزيج مُربك، واسم مسجل الملكية موافق عليه كمزيج من مستعلق الزنك البلوري والعديم الشكل، وهو ليس الأنسولين ثنائي الطور نفسه. تمتلك التركيبات المسجلة الملكية في هذه المجموعة أزمنة مختلفة من مسافات الفعل *courses of action* (راجع الجدول 1.35) تعتمد على النسب (غير الرسمية) من المستعلق العديم الشكل والبلوري، لا يتوقع من المرضى أو الأطباء تبديل التركيبة الموصوفة.

يكن الشيء الهام للطبيب بالحصول على المعرفة الجيدة لجمال من المستحضرات بحيث يخدم معظم المرضى. (راجع نظام الأنسولين وطرق الحقن).

ملاحظات حول وصف الأنسولين

NOTES FOR PRESCRIBING INSULIN

لا توجد حاجة للتبديل عند المصاب بالسُكّريّ المستقر من الأنسولين الحيواني إلى الأنسولين البشري. إذ عادة ما ينجم المتطلب غير المفسّر لأكثر من 100 وحدة يومياً عن عدم المطاوعة وبدرجة أقل عن الأضداد ولذا سُحِبَت مستحضرات الأنسولين القديمة.

الأرجية *Allergy* لا تزال الأرجية تحدث تجاه المضافات (بروتامين)، تجاه المواد الحافظة مثل الفينول *phenol* والكريزول *cresol* أو تجاه الأنسولين نفسه. قد تأخذ شكل تفاعلات موضعية (التهاب أو ضمور دهني) أو مقاومة على الأنسولين.

الأضداد *Antibodies* تجاه الأنسولين، شريطة أن تكون متوسطة بالكمية، قد تكون من الميزات. تعمل هذه الأضداد كحامل أو مخزن، تربط الأنسولين بعد حقنه وتطلقه ببطء عند انخفاض مستوى الأنسولين الحر في البلازما. تسهل هذه

الطريقة فعل الأنسولين وتطيله. بينما تسبب تراكيز الأضداد العالية جداً مقاومة للأنسولين.

التوافق Compatibility. قد يُمزج الأنسولين الذائب في المحقنة مع مستعلق أنسولين الزنك (العدم الشكل، البلوري) ومع المتجانس والأنسولين الممزوج (الثنائي الطور)، الذي يستعمل مباشرة: لكن ثمة أنواع من الأنسولين يكون فيها البروتامين كحامل ويرتبط البروتامين الاحتياطي مع بعض الأنسولين المتعادل القصير الفعل، مخففاً بذلك من تأثيراته.

الأنسولين داخل الوريد Intravenous insulin. يجب أن يستعمل الأنسولين الذائب (المتعادل، الصافي) حقناً فقط. إن القوة المعيارية لمستحضرات الأنسولين هي 100 وحدة بكل ميلي لتر واحد في عدد كبير من البلدان الكبيرة النامية. يمكن قياس الجرعات المنخفضة جداً بمضوية بوساطة محاقن خاصة حديثة. لا تزال هناك محاليل من 40 وحدة و 80 وحدة أنسولين متاحة في العديد من البلدان، ويجب على مقدمي الرعاية الصحية أن يدركوا ذلك.

الأنسولين في الاستعمال الحالي

Insulin in current use

اختيار المستحضر CHOICE OF PREPARATION

يجب أن تكون مستحضرات الأنسولين دقيقة ولا بد أن تكون قوتها موحدة ومتجانسة في جميع أنحاء العالم من أجل صحة الملايين من مرضى السكري وسلامتهم. سمح التقدم التكنولوجي الآن بتوحيد التقييس البيولوجي للأنسولين الحيواني حتى يستبدل به طرق كيميائية فيزيولوجية (الاستشراب السائل الرفيع الانحياز: HPLC).

الأنسولين الذائب حقناً Soluble insulin injection. يعد الأنسولين الذائب (النظامي، المتعادل) أنسوليناً مائياً. بسيط الاستعمال، يعطى تحت الجلد 2 - 3 مرات يومياً، قبل 30 دقيقة من الوجبات. إذا استعمل بأسلوب مفهوم فإن اختطار تفاعل نقص سكر الدم يكون قليلاً. عندما ينبغي تأخير الوجبة الطعامة، فيجب حينها تأجيل حقن الأنسولين.

يمكن إحكام الجرعة بسهولة طبقاً لقياس غلوكوز الدم الذاتي⁴. ولذلك غالباً ما يستعمل لموازنة احتياج مرضى السكري من الأنسولين وكذلك يستعمل دائماً في معالجة الحمض الكيتونسي السكري. أن أكبر مساوئ الأنسولين الذائب عند الاستعمال المديد هي الحاجة للحقن المتكررة، وحدوث ارتفاع غلوكوز الدم قبل الإفطار.

يكون الأنسولين الذائب متعادلاً ومُصَحَّحاً إلى الباهاء 7.0. لم تعد مستحضرات الأنسولين الذائب الحمضي متوفرة.

الأنسولين الذائب (المتعادل) داخل الوريد يستعمل في الحمض الكيتونسي السكري. قد يعطى بأسلوب متقطع (داخل الوريد أو عضلياً) ولكن يفضل التسريب المستمر. إذا سُرِّب الأنسولين في محلول ملحي فيزيولوجي (40 وحدة/لتر) فقد يفقد 60 - 80% من خلال ارتباطه مع سائل الحاوية والأنبوب fluid container and tubing. لا بد من أخذ الجرعة بالحسبان. قد يضاف مستضد جينائي (polygeline-haema-cel) ليرتبط مع الأنسولين ويتنافس مع الجهاز apparatus ويحمل الأنسولين إلى الجسم.

يوصى باستعمال مضخة تسريب بطيئة للمحلول المركز concentrated solution (أنسولين 1.0 وحدة/ميلي لتر). ربما يكون فقدان الأنسولين قليلاً ويكون التحكم بالجرعة مضبوطاً أكثر عندما تستعمل محاليل مخففة أكثر. (من أجل الجرعات الوريدية راجع الحمض الكيتونسي السكري، لاحقاً) يعد الأنسولين ملائماً للإعطاء بالتسريب المستمر داخل الوريد بعمره النصفى القصير (5 دقائق) يعني ذلك أن تركيزه البلازمي يصل بسرعة للحالة الثابتة بعد بدء التسريب أو بتعديل سرعة التسريب ($5 \times t_{1/2}$ ، راجع الفصل 7). يجب أن

⁴ إن التأثير الضائر للرصد الذاتي السهل هو أن قلة من المرضى الوسواسيين، الذين أُخبروا بالرغبة بالمحافظة على تراكيز الغلوكوز الدمية ضمن المجال الطبيعي للوقاية من مضاعفات السكري، قد أصبحوا موسوسين obsessed بهذا الرصد، ويعانون من قلق كبير عندما يكشفون أن ذلك، في الحقيقة، فوجعات طبيعية. ثم يدلون جرعات الأنسولين اليومية وهكذا يتحرض نقص سكر الدم المتكرر، فمثلاً حدثت 33 نوبة نقص سكر الدم عند مريض واحد خلال 44 يوماً، كان العديد منها مصحوباً بفقد الوعي. (Beer S F et al 1989 British Medical Journal 298: 362)

لا تعطى مستحضرات الأنسولين المديد (الإطلاق المستمر) داخل الوريد.

مستعلق أنسولين الزنك والأنسولين المتجانس Insulin

Zinc suspension and isophane insulin (راجع الشكل

1.35) هي مستحضرات ذات إطلاق مستمر إذ تكون سرعة إطلاقها مضبوطة بتعديل حجم الجسيم particle size. يمكن مزج الأنسولين المتعادل الباهاء والأنسولين الذواب معاً دون أن يبدل ذلك من المساق الزمني لتأثيرهما وتكون هذه المستحضرات ملائمة جداً.

مدة الفعل Duration of action يعيش المرضى بدورة 24

ساعة، وببساطة فإن الأنسولين الذي مدة فعله تزيد عن 24 ساعة قد يسبب المشكلات، خصوصاً نقص سكر الدم الصباحي المبكر.

الجرعة والاستعمال DOSE AND USAGE

يساوي النتاج اليومي الإجمالي من الأنسولين الداخلي المنشأ من الخلايا الجزيرية البنكرياسية 30 - 40 وحدة (حددت بالاحتياج التام عند المرضى المستأصل البنكرياس لديهم)، وغالباً ما سيحتاج السكريون المعتمدون على الأنسولين حوالي 50-30 وحدة/يوم (0.5-0.8 وحدة/كيلو غرام) من الأنسولين (ثلثان عند الصباح وثلث عند المساء).

المعالجة الأولية لمرضى النمط الأول IDDM من السكري، الذين لا يحضرون للعيادة بالحماض الكيتوني، عادة ما تكون هذه المعالجة خارج المستشفى مع إعطاء حقنتين من الأنسولين المتوسط الفعل أو الأنسولين المزيج. تتضمن البدائل الأخرى، الأنسولين الذواب قبل كل وجبة، ويتبعه الأنسولين المتوسط الفعل فيما بعد عند النوم. يُسرد فيما يلي بعض الإرشادات حول متطلبات الجرعة اليومية الأولية:

• 0.3 وحدة/كيلو غرام (16 - 20 وحدة يومياً)

• تزداد حتى 0.5 وحدة/كيلو غرام

تصحح الجرعة بحسب رصد غلوكوز الدم المعتاد (أو

⁵ إن مجال غلوكوز الدم (على الربق) الصيامي Fasting السري هو - 5.8 3.9 ملي مول/لتر (70 - 105 ملي غرام/100 ملي لتر).

البول، إذا كان مقياس الغلوكوز غير متاح). يجب أن تكون زيادة الجرعة الإجمالية 4 وحدات بفترات 3 - 4 أيام.

إذا تقرر إعطاء الجرعة كحقنة واحدة باليوم للمريض، فقد يعطى عندئذ الأنسولين المتجانس المتوسط الفعل بمقدار - 14 10 وحدة. قد تزداد الجرعة (4 وحدات) بأيام متناوبة. قد يُضاف الأنسولين الذواب (المتعادل)، أو يستعمل الأنسولين (ثنائي الطور)، وفقاً لاستجابة المريض.

يعطى المرضى عادة عندما يستقرون الأنسولين ثنائي الطور أو مزيج من الذواب، الأنسولين البشري القصير الفعل، والمستعلق المديد الفعل مع البروتامين أو الزنك.

تؤدي الجرعة المفرطة من الأنسولين إلى فرط الأكل overeating والسمنة obesity؛ تؤدي أيضاً إلى نقص سكر الدم (الليلى خاصة)، الذي قد يتبع بفرط سكر الدم الصباحي الارتدادي الذي يعالج بأسلوب خاطئ بزيادة الأنسولين، مما يوطد دائرة مَعْيبة (أثر سوموجي Somogi effect).

يزيد النشاط الفيزيائي من استخدام الكربوهيدرات والحساسية تجاه الأنسولين، لذا فثمة ترجيح لنقص سكر الدم عند المريض المستقر الذي يبدل فجأة من حياة غير فعالة إلى حياة شديدة النشاط. عندما يحدث ذلك يجب زيادة الكربوهيدرات في النظام الغذائي و/أو انقاص جرعة الأنسولين حتى الثلث ثم يعاد ضبطها بحسب الاحتياج. يكون هذا وسمى Marked بدرجة أقل عند المرضى الذي يتناولون الأدوية الفموية.

راجع أيضاً المعالجة الانتقائية والحماض الكيتوني.

التأثيرات الضائرة للأنسولين

ADVERSE EFFECTS OF INSULIN

تعتمد التأثيرات الضائرة للأنسولين على نحو رئيسي على الجرعة المفرطة⁶، يعتمد الدماغ على الغلوكوز كمصدر للطاقة، لذلك فإن تركيز غلوكوز الدم الكافي يكون أساسياً للتزود بالأوكسيجين الكافي، وقد يؤدي نقص سكر الدم

⁶ سُحلت الجرعة المفرطة الانتحارية (عند السكريين). استعمل الاستئصال الجراحي للحبل والسيج تحت الجلد على نحو فعال في مَقَر حقن جرعة كبيرة من الأنسولين المديد المعقول.

الأُسُولين الذَّوَاب) قد يكون مستأرجاً.

معالجة نوب نقص السكر الدم

TREATMENT OF A HYPOGLYCEMIC ATTACK

كثيراً ما تعتمد الوقاية على ثقافة المريض، لكنها مظهر غير قابل للاجتنب عند الضبط المشدد للسكري. ينبغي للمرضى أن لا تفوقم الوجبات ويجب أن يكونوا على علم بالأعراض المبكرة للنوبة، وأن يحملوا الغلوكوز دائماً معهم⁷. تتم المعالجة بإعطاء السكر، إما عن طريق الفم إذا كان المريض ما يزال قادراً على البلع أو الغلوكوز (دكستروز) داخل الوريد - 50 - 20 ميلي لتر من محلول 50% مثلاً 10 - 25 غرام؛ يُعد هذا التركيز مهيئاً إذا حدث تَسَرُّباً extravasation لاسيما أن أوردة السُّكَّرِيَّيْن تُعد ثمينة precious، لذا يُضغَط الوريد بعد إتمام الحقن مباشرة؛ إن إعطاء 50 - 125 ميلي لتر من غلوكوز 20% هو أقل تشكياً للخثار، إذا كان متوافراً. لكن الاستجابة تكون أقل شدة. يجب إعطاء الوجبة للمريض لاجتنب النكس. إذا لم يستجب المريض خلال 30 دقيقة، فقد يكون بسبب الوذمة الدماغية، التي تشفى ببطء وقد تتطلب المعالجة بالديكساميثازون داخل الوريد. إذا كان المريض مصاباً بنقص سكر الدم الوخيم أو إذا أعطي مقادير كبيرة من الأُسُولين أو مركبات السلفونيل يوريا، فيعطى حينها الغلوكوز 20% تسرياً داخل الوريد. تسبب أحياناً النوب الوخيمة جداً أذية دائمة في الجهاز العصبي المركزي. (راجع أيضاً الغلوكاغون، لاحقاً).

يجب أن يُراجع التدبير العلاجي للمريض بعناية مع المساهمة التشخيصية الملائمة بعد الشفاء حول النوبة الوخيمة وتوضيح السبب. يعالج نقص سكر الدم الناجم عن أسباب أخرى، مثل الكحول، بأسلوب مشابه.

مقاومة الأُسُولين والهُرمونات التي تزيد غلوكوز الدم

INSULIN RESISTANCE AND HORMONES THAT INCREASE BLOOD GLUCOSE

قد تنجم مقاومة الأُسُولين من المخطاط عدد من

⁷ قد يكون من المفيد في المراحل المبكرة من المعالجة بالأُسُولين تدريب المرضى على المعاناة من نقص سكر الدم لمرة واحدة وذلك بتأخير وجبة طعام.

hypoglycaemia إلى الغيبوبة، الاختلاجات وحتى الموت (عند 4% من مرضى السُّكَّرِيّ دون عمر 50 عاماً).

يسهل تفريق نقص سكر الدم الناجم عن قَرُطُ كيتون الجِسْم ketosis السُّكَّرِيّ الوخيم عادة عن الأسباب الأخرى للغيبوبة، التي تكون مرجحة عند المريض السُّكَّرِيّ كما هي عند أي شخص آخر. لا يصحّ الدفاع عن الإعطاء الأعمى للغلوكوز داخل الوريد للسكريين المصابين بغيبوبة على أساس أن ذلك قد ينعشهم إذا كانوا مصابين بنقص سكر الدم ولن يؤذيهم إذا كانوا مصابين بفرط سكر الدم. ثمة قلة من السُّكَّرِيَّيْن المعتمدين على الأُسُولين المصابين بغيبوبة يكون لديهم فرط بوتاسيوم الدم وقد تسبب إضافة الغلوكوز لديهم تفاقم خطر ارتفاع بوتاسيوم المصل وترجيح حدوثه (آلية غير محددة)، على نحو مُتباين فقد يسبب الغلوكوز عند المرضى غير السُّكَّرِيَّيْن هبوطاً في بوتاسيوم المصل.

قد يتظاهر نقص سكر الدم باضطرابات النوم (كواييس) والصداع الصباحي. راجع تفاصيل العلاج.

يعدّ الحثل الشَّحْمِيّ *lipodystrophy* من التأثيرات الضائرة الأخرى للأُسُولين (الضمور atrophy أو الضخامة hyper-trophy) في مَقَرَّات الحقن (وهي نادرة بالأُسُولين الخنزيري المنقى والأُسُولين البشري) بعد الاستعمال المتكرر. يكون الحثل الشحمي بشع المنظر، لكنه غير ضار، يجب عدم استخدام مقر الحقن نفسه بعد ذلك، فقد يكون الامتصاص غريب الأطوار، قد يمرض المريض على الاستمرار إذا تطوّر لديه تخدير موضعي، كما يحدث أحياناً. قد يكون الضمور الشحمي أرحباً وقد تنجم الضخامة الشحمية عن فعل استقلابي موضعي للأُسُولين. تتظاهر الأرجية الموضعية أيضاً بحكة وكتل حمراء مؤلمة.

تُعدّ التفاعلات الأرجية المعمة نادرة، لكن قد تحدث بأي نوع من الأُسُولين (بما فيها البشري) ولاي مُقَوِّم constituent من التركيبة. قد تصحح المشاكل الأرجية إذا بدّل الاسم التجاري للأُسُولين، لاسيما إلى مستحضرات عالية النقاوة (أو إلى أحد الأنواع المختلفة بطرز صناعتها). لكن الزنك الذي يوجد في كل أنواع الأُسُولين (على الرغم أنه قليل في

المُسْتَقْبَلَات و/أو انحطاط ألفتها (راجع أعلاه) أو عن عيوب بآليات ما بعد المُسْتَقْبَلَات.

أن مريض السُّكْرِي الذي يتطلب أكثر من 200 وحدة يومياً هو نادر ويعدُّ مقاوماً للأنسولين (يحتاج المرضى أحياناً أكثر من 5000 وحدة يومياً). لقد أصبحت مقاومة الأنسولين أقل حدوثاً بالإتاحة الواسعة للأنسولين المنقى، ذي المُكوّن الوحيد والأنسولين البشري. إذا كان هذا المتطلب مكتسباً وحقيقياً فقد يكون ناجماً عن ارتباط الأنسولين مع الأضداد في معقد عاطل بيولوجياً (على الرغم من إمكانية تفككه كما هو الحال مع ارتباط الأدوية مع البروتين). تحدث مقاومة الأنسولين في عدد صغير من المتلازمات الوراثية كالتوليف مع حالة جلدية مثل الشواك الأسود *acanthosis nigricans*.

لما كان الأنسولين الحيواني مازال مستعملاً فإن التبديل إلى الأنسولين الخنزيري العالي التنقية أو الأنسولين البشري قد يكون ناجحاً لانقاص المقاومة. قد تسترد الاستجابة للأنسولين أحياناً بكتب المناعة بإعطاء الستيرويد القشري الكظري مثلاً (بريدنيزولون 20 - 40 ملغ/يوم) لعدة أسابيع (أو عدة أشهر)، لكتب إنتاج الأضداد. إذا نجح ذلك، يجب انقاص جرعة الأنسولين بحسب تناقص الأضداد الذي لا يمكن التكهّن به. يحتاج المرضى إلى الرصد الحريص لاجتناب نقص السكر الوخيم. يُنقص الحمض الكيتوني تأثير الأنسولين أيضاً.

الغلوكاغون **Glucagon** (العمر النصفى 4 دقائق) هو هرمون عديد الببتيد (29 حمضاً أمينياً) يطلق من خلايا ألفا الجزيرية من البنكرياس كاستجابة لنقص سكر الدم وهو منظم فيزيولوجي لتأثير الأنسولين، يسبب إطلاق الغليكوجين الكبدي على شكل غلوكوز. استخدم الغلوكاغون لمعالجة نقص سكر الدم المحدث بالأنسولين، لكن خلال 45 دقيقة من بدء الغيبوبة إذ سوف يصبح الغليكوجين الكبدي مستنفداً على أي حال ولذا يصبح الغوكاكون عدم الفائدة. إن الميزة الرئيسية للغلوكاغون هي بإعطائه تحت الجلد أو داخل العضل (1.0 ميلي غرام)، يمكن استعمال الغلوكاغون في نوب نقص سكر الدم الوخيم من قبل شخص ما مثل فردٍ من عائلة

المريض، لا يستطيع إعطاء الغلوكوز حقناً داخل الوريد. إذا لم يشف المريض المصاب بالغيوبة بدرجة كافية خلال 20 دقيقة بحيث يسمح بالمعالجة الفموية، فلا بدّ من إعطاء الغلوكوز داخل الوريد. لا يكون الغلوكاغون فعالاً في قصور الكبد الشديد.

يمتلك الغلوكاغون تأثيراً إيجابياً في التقلص العضلي القلبي من خلال تنبيه مُحلِّق الأدينيليل *Adenylyl cyclase*؛ ويبدو أن له قيمة مُحصرة للمستقبل الأدرينية بيتا عند إعطائه جرعة مفرطة حادة (راجع الفهرس).

الأدرينالين Adrenaline (أبينيفرين *Epinephrine*) يرفع الأدرينالين سكر الدم من خلال تحريك الغليكوجين من الكبد والعضلات؛ لا يُناهض الأدرينالين أفعال الأنسولين المحيطية. قد تحدث بيلة سكرية وأعراض سكرية عند المصابين بورم القواتم *phaeochromocytoma*.

الستيرويدات الكظرية **Adrenal steroids**، سواء الداخلية المنشأ أو الخارجية المنشأ تُناهض أفعال الأنسولين، على الرغم من أن هذا التأثير قليل في المجموعة القشرانية المعدنية على نحو أولي؛ تزيد الهرمونات القشرانية السُّكْرِيّة من استحداث السكر وتقلص من قبط *uptake* الغلوكوز واستخدامه في الأنسجة. يطور المصابون بمتلازمة كوشينغ السُّكْرِيّ بسرعة كبيرة وقد يقاومون الأنسولين. يتحسن مرضى داء أديسون، قصور الدرقية أو قصور النخامية بطريقة شاذة تجاه فعل الأنسولين.

موانع الحمل الفموية **Oral contraceptives** تسبب اختلال تحمّل الكربوهيدرات.

هرمون النمو **Growth hormon** يُناهض أفعال الأنسولين في الأنسجة. قد يطور مرضى ضخامة النهايات سُّكْرِيّ مقاوم للأنسولين.

الهرمون الدرقي **Thyroid hormone** يزيد من الحاجة إلى الأنسولين.

الأدوية الفموية المُضادّة للسُّكْرِي

Oral antidiabetes drugs

ثمة نوعان من الأدوية الفموية المُضادّة للسُّكْرِي: مشتقات

السلفوناميد (مركبات السلفونيل يوريا *sulphonylureas*) ومشتقات الغوانيديين (بيغوانيد *Biguanides*). تستخدم هذه الأدوية من قبل 30% من مرضى السكري. هي أدوية غير أساسية للحياة على خلاف الأنسولين.

استعمل الغوانيديين عام 1926 عند السكريين، بعد ملاحظة تأثيره الخافض لسكر الدم في عام 1918، لكن تركه فيما بعد لبضع سنوات لاحقة خوفاً من السمية الكبدية.

لوحظ في عام 1930، بأن السلفوناميدات تستطيع أن تسبب نقص سكر الدم. ثم تبين وجود نقص سكر الدم الوخيم عند المصابين بالحمى التيفية خلال تجربة علاجية بالسلفوناميد عام 1942. لوحظت مشاهدة شبيهة في عام 1950 خلال تجربة العلاج الكيميائي للعداوى البولية. وجرت متابعة ذلك ونتج عنها أدوية فعالة. أدخلت مركبات السلفونيل يوريا الأولى في الممارسة السريرية في عام 1954.

طَرَز الفعل MODE OF ACTION

مركبات السلفونيل يوريا *Sulphonylureas* تحصر قنوات البوتاسيوم الحساسة على ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP في الغشاء البلازمي لخلية بيتا الجزيرية. يؤدي ذلك لإطلاق مخزون الأنسولين استجابة للغلوكون. لا تزيد من تشكيل الأنسولين. تعزز مركبات السلفونيل يوريا من فعل الأنسولين في الكبد والعضلات والنسيج الشحمي من خلال زيادة عدد مستقبلات الأنسولين وبوساطة تعزيز التفاعلات الإنزيمية للمركب بعد المستقبل *post-receptor complex* enzyme. يؤدي توسط الأنسولين بصفة رئيسية إلى نقص إنتاج الغلوكون الكبدية وزيادة قبط الغلوكون من قبل العضلات. تُعد مركبات السلفونيل يوريا غير فعالة عند المصابين بعوز الأنسولين الإجمالي ومن أجل المعالجة الناجحة يتطلب ذلك وجود حوالي 30% من وظيفة خلايا بيتا الجزيرية بحالة طبيعية. تتضمن التأثيرات الضائرة الرئيسية نقص سكر الدم وكسب الوزن.

يحدث الفشل الثانوي (بعد أشهر أو سنوات) نتيجة أخطاء وظيفة خلية بيتا ومقاومة الأنسولين.

مركبات البيغوانيد *Biguanides*. استخدمت هذه العوامل منذ عام 1957. يعد الميتفورمين *metformin* البيغوانيد الوحيد المستخدم حالياً، والعامل الرئيسي في التدبير العلاجي للنمط الثاني من السكري. أما طرز فعله الخلوي فهو غير معروف ولكن التأثير الأهم هو إنقاص إنتاج الغلوكون الكبدية. تتضمن التأثيرات الأخرى تعزيز الحساسية للأنسولين فتزيد من قبط الغلوكون في الأنسجة المحيطية؛ إن مركبات البيغوانيد غير فعالة في حال غياب الأنسولين. يعد نقص سكر الدم والحمض اللاكتيكي *lactic acidosis* من المضاعفات النادرة. أما الفشل الثانوي فليس مشكلة. قد يستعمل الميتفورمين بتوليفة مع الأنسولين أو العوامل الأخرى الخافضة لسكر الدم الفموية.

الثيازوليدين ديون *Thiazolidinediones* ينقص البيوغليتازون *Pioglitazone* والروزغليتازون من مقاومة الأنسولين المحيطية، فيؤديان إلى نقص تركيز الغلوكون الدموي. تنبه هذه الأدوية مستقبل الهرمون النووي *nuclear hormone receptor*، وهي مستقبل منشط تكاثري بيروكسي (PPAR γ)، تسبب تمايز الخلايا الشحمية ⁸ differentiation of adipocytes. يجب أن يبدأ بها فقط من قبل الطبيب الخبير في معالجة النمط الثاني للسكري ويجب استعمالها دائماً بتوليفة مع الميتفورمين أو مع مركبات السلفونيل يوريا (إذا كان الميتفورمين غير ملائم). قد تسبب هذه الأدوية كسب الوزن 3 - 4 كيلو غرام في السنة الأولى من الاستعمال، مع الوذمة المحيطية عند 3 - 6% من المرضى. تتضمن التأثيرات الضائرة الأخرى لهذا الصنف شذوذ وظيفة الكبد، لذا يجب مراقبة الاختبارات ذات العلاقة خلال السنة الأولى.

الأدوية الفردية INDIVIDUAL DRUGS

تتمتع جميع العوامل الفموية جيداً من السبيل الهضمي.

⁸ أثبتت أهمية مستقبل المنشط التكاثري البيروكسي PPAR γ في الحساسية للأنسولين باكتشافها في كامبريدج عند عائلتين حضرتا إلى المستشفى بمقاومة وخيمة للأنسولين حيث تسببت الطفرات النادرة في جين PPAR γ بفقد نشاط PPAR γ (Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. PPAR γ Dominant negative mutations in human PPAR-associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature 402: 880 - 882)

مرغوبة أكثر من باقي مركبات السلفونيل يوريا الأخرى (راجع أدناه) ولم يعد مُحَبَذًا. يفضل استعمال الغليكلازيد، أو الغليبيزيد glipizide، أو التولبوتاميد عند المصابين باختلال وظيفة الكلى حيث لا تنفرغ هذه الأدوية عن طريق الكلى. يجذب عموماً البدء بجرعة منخفضة لتصغير اختطار نقص سكر الدم.

تقوي السلفوناميدات كما هو متوقع مركبات السلفونيل يوريا بفعل مباشر وتزيجها من البروتينات اللازمة.

الغليكلازيد Gliclazide يستعمل على نحو شائع كحلي ثان من مركبات السلفونيل يوريا. إذا وُصف أكثر من 80 ميلي غراماً، فيجب أن يؤخذ الدواء مرتين باليوم قبل الوجبات.

الغليمبيريد Glimepiride صُمم ليستعمل مرة واحدة يومياً وهو مُحَرِّض أقل لنقص سكر الدم من الغليبينكلاميد.

الريباغليينيد Repaglinide يمتلك فعلاً قصيراً كحافض لسكر الدم القموي، وهو شبيه بمركبات السلفونيل يوريا، يتواسط فعله إحصار قنوات البوتاسيوم المعتمدة على ATP. يؤثر على شواكل الأنسولين insulin profiles بعد الطعام، ويجب أن ينقص نظرياً من اختطار سكر الدم.

البيفوانيد Biguanides (راجع أيضاً الجدول 1.35)

الميتفورمين Metformin (عمره النصفى 5 ساعات) يؤخذ مع الوجبات أو بعدها. يستعمل بصفة رئيسية عند المريض السمين obese المصاب بالنمط الثاني من السُكْرِيّ إما وحده أو بتوليفة مع أحد مركبات السلفونيل يوريا. يمتلك تأثيراً خفيفاً مثبطاً للشهية، إذ يساعد على إنقاص الوزن عند السمان. ينتهي فعل الميتفورمين بإفراغه من طريق الكلى ويجب أن لا يؤخذ بوجود علة في الكلى.

يسبب تفاعلات معوية ضائرة شائعة، تتضمن الغثيان، الإسهال، والذوق المعدني في الفم. عادة ما تكون هذه الأعراض عابرة وتختفي بعد إنقاص الجرعة. قد يسبب الاستعمال المطول الثقيل عوز الفيتامين B₁₂ الناجم عن سوء الامتصاص. قد يحدث باستعمال البيفوانيد بيلة كيتونية بوجود

يمكن أخذ هذه الأدوية قبل الوجبة بحوالي 30 دقيقة. إن هذه المجموعات الثلاثة من الأدوية فعالة فقط بوجود الأنسولين. إذا فشل مريض بالاستجابة لأحد الأدوية، فإن استجابته للمعالجة بدواء مفرد آخر غير محتملة. قد تكون التوليفة بين الأدوية من الأصناف المختلفة فعالة حينها.

الجدول 1.35: الأدوية القموية المضادة للسكري الرئيسية.			
اسم الدواء	الجرعة الإجمالية اليومية (ميلي غرام)	جدول الجرعات/ يوم	مدة الفعل (ساعات)
مركبات السلفونيل يوريا			
غليبينكلاميد	2.5 - 20	1 - 2	12 - 24
غليكلازيد	40 - 320	1 - 2	12 - 24
غليبيزيد	2.5 - 40	1 - 2	12 - 24
غليمبيريد	1 - 6	1	16 - 24
البيفوانيد			
الميتفورمين	500 - 3000	2 - 3	8 - 12
ثيازوليدين ديون			
روزغليتازون	2 - 8	1 - 2	12 - 24
بيوغليتازون	15 - 30	1	16 - 24
ميفليتيد			
ريباغليينيد	0.5 - 16	3	3 - 4
ناتيفليينيد	60 - 180	3	2 - 3
منشط ألفا غلوكوكوزيداز			
أكاربوز	50 - 300	3	3 - 4

تتضمن مركبات السلفونيل يوريا الأسرى التولبوتاميد والثليكيدين والغليبيرونيد والتولازاميد.

مركبات السلفونيل يوريا sulphonylureas (راجع

الجدول 1.35)

يتوافر العديد من مركبات السلفونيل يوريا. يحدد اختيارها بمدة الفعل بالإضافة لعمر المريض ووظيفة الكلى، والتأثيرات غير المرغوبة. تترايط مركبات السلفونيل يوريا المديدة المفعول باختطار كبير من نقص سكر الدم، لذا يجب أن تجتنب عند المسنين ويستعمل بدائل أقصر فعلاً، مثل الغليكلازيد gliclazide أو التولبوتاميد tolbutamide. يمتلك الكلوروبروباميد chlorpropamide فعلاً مديداً وتأثيرات غير

الخلل الدموي الصغير وخلل المناسِب الكبدية hepatic indices.

العوامل الفموية الأخرى OTHER ORAL AGENTS

الأكاربوز Acarbose هو مثبط لألفا غلوكوزيداز الذي ينقص هضم معقد الكربوهيدرات ويبطئ امتصاصها من الأمعاء. قد يسبب بجرعاته العالية سوء امتصاص حقيقي. ينقص الأكاربوز سكر الدم بعد الوجبات، وقد يحسن الضبط الإجمالي لسكر الدم. تتراوح الجرعة المعتادة ما بين 50 - 300 ميلي غرام يومياً. تضم التأثيرات الضائرة الرئيسية تطبل البطن والإسهال، الذي يؤدي إلى معدل توقف عالٍ عن استعمال الدواء. قد يُشرك الدواء مع مركبات السلفونيل يوريا.

الألياف الغذائية والسُكَّرِيّ Dietary fiber and diabetes. إن إضافة الألياف المشكلة للهلام gelforming (الذوّابة) التي لا تمتص (صمغ الغوار guar gum، الغالاكتوز العديد السكاريد الغرواني المائي، والمانوز من بذور الفولة العنقودية Clusters bean) إلى النظام الغذائي عند السُكَّرِيّين تنقص من امتصاص الكربوهيدرات وتسطح منحني غلوكوز الدم بعد الطعام. قد تبين أنها تنقص الاحتياج للأُسولين والعوامل الفموية، لكن تناول كميات كافية منها (مع كثير من الماء) مزعج (تطبل بطن) ولذا تكون مطاوعة المريض عسيرة.

معالجة السُكَّرِيّ

Treatment of diabetes mellitus

يواجه الطبيب والممرضة والمريض تعاوناً دائماً خلال العمر. المطاوعة ليست عملية أحادية الجانب، ويحتاج المرضى كل أنواع الاهتمام والدعم الذي يستطيعون الحصول عليه. يجب أن يتعلموا ما يتعلق بمرضهم وتديروه العلاجي، الذي يتضمن مراقبة سكر الدم المنزلي، والحاجة لنظام غذائي ملائم، وللتمرين واجتناب التدخين.

يحتاج مرضى النمط الأول معالجة فورية بالأُسولين. يجب أن تكون المعالجة الأولية بالنمط الثاني بالنظام الغذائي فقط،

سكر الدم الطبيعي. لا يُعد هذا وخيماً عموماً ويستجيب على إنقاص الجرعة. يحدث حُماضٌ لاکتِيكِيّ lactic acidosis خطير ولكنه نادر في 0.03 حالة عند كل 1000 مريض سنوياً. عندما تحدث هذه الحالة فعادة ما توجد خلفية لحالة طيبة مستبطنة خطيرة، مثل اختلال الكلية، الفشل الكبدي أو الصدمة القلبية المنشأ أو الإتنانية. يعالج الحُماض اللاكتِيكِيّ بجرعات كبيرة داخل الوريد من بيكربونات الصوديوم المساوي التوتر Isotonic.

ثيازوليدِين ديون Thiazolidinedione

البوغليتازون Pioglitazone، يستطب مرة واحدة يومياً عند المرضى غير المنضبطين بالميتفورمين فقط. يمنع استعماله في حال الفشل القلبي أو الكبدي. يعد كسب الوزن والوذمة من تأثيراته الضائرة الرئيسية.

الروزغليتازون Rosiglitazone مركب مشابه ويعطى مرة أو مرتين يومياً.

الاحتياطات في العوامل الفموية

PRECAUTIONS WITH ORAL AGENTS

نَقْصُ سَكَّرِ الدَّمِ Hypoglycaemia هو التأثير الضائر الشائع بمركبات السلفونيل يوريا، لكنه يعد أقل شيوعاً من المعالجة بالأُسولين. قد يكون وخيماً ويستمر لعدة أيام، وقد يكون مميتاً عند حوالي 10% من الحالات، لاسيماً عند المسنين وعند المصابين بفشل قلبي، قد توضع تشخيصات بديلة خاطئة مثل السكتة.

الداء الكلوي والكبدية Renal and hepatic disease

يجب عدم استعمال البيغوانيد عند المصابين بأي من الحالتين بسبب الاختطار الكبير لحدوث الحُماض اللاكتِيكِيّ. يُعزَز استعمال مركبات السلفونيل يوريا في هذه الأدوية ويجب استعمال الدواء ذي العمر النصفي القصير (لا يستعمل غليبينكلاميد مثلاً) بجرعة منخفضة.

العمر Age يضاف إلى خطر العوامل الفموية.

التأثيرات الضائرة الأخرى Other adverse effects تُعد نادرة وتتضمن الأطفاح الجلدية، والانسزاج المعدي المعوي،

لمدة 2 - 3 أشهر ولكن يحتاج معظم المرضى لإضافة أدوية فموية مضادة للسكري.

أما الغاية من المعالجة فهي:

- تخفيف فرط سكر الدم المصحوب بالأعراض وتحسين جودة الحياة واجتناب نقص سكر الدم.
- اجتناب فرط كيتون الجسم والعداوى (الأمحاج - الإنذانات).
- المحافظة على:

- غلوكوز الدم على الريق أقل أو ما يعادل 6 ميلي مول/لتر.
- تركيز غلوكوز الدم بعد ساعة واحدة من الأكل أقل من 9 ميلي مول/لتر.

- الهيموغلوبين الغليكوزيلاتسي HbA1c القريب من الطبيعي ما أمكن.

- إضافة إلى ضبط سكر الدم الأمثل يجب تصحيح عوامل الاختطار القلبية الوعائية التالية:

- ضبط ضغط الدم لأقل من 80/130 ميلي متر زئبقي.
- الكوليسترول أقل من 5.2 ميلي مول/لتر.
- ثلاثي الغليسريد أقل من 2 ميلي مول/لتر.
- يجتنب هذا التدبير مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة أو يؤخرها ويُنقص معدل الوفيات.

يجب تقييم كل مريض بأسلوب فردي؛ يمكن أن نعطي هنا مخططاً تمهيدياً للمبادئ العامة المكتنفة فقط.

النظام الغذائي Diet. يجب أن يسمح للمرضى باتباع نظامهم الغذائي الخاص المفضل بحيث يكون عملياً. يجب أن يتلقوا نصيحة غذائية حول النظام الغذائي عالي الكربوهيدرات (حوالي 65% من إجمالي الكالوري) مع دهن منخفض (أقل من 30% من الكالوري) مع التأكيد على إنقاص الدهن المشبع وتفضيل الدهن الأحادي أو المتعدد غير المشبع. يجب تقييد الكالوري وتشجيع المرضى لاكتساب وزن الجسم المثالي. يجب أن يحتوي النظام الغذائي حوالي 40 غراماً من الألياف في اليوم، مع كثير من الخضار والفاكهة الطازجة.

يجب أن تتلاءم الطريقة التي توزع فيها الكربوهيدرات

خلال اليوم مع نمط المعالجة الدوائية، وكذلك مع نمط الأنسولين عند المرضى من النمط الأول.

عادة ما يكون مرضى السكري من النمط الأول ناقصي الوزن، بينما يكون العكس صحيحاً في النمط الثاني. لكن يجب أن يضبط مدخول الكربوهيدرات في كلا النمطين وأن يقيد إجمالي مدخول الطاقة فقط عند المرضى السمان في النمط الثاني. ثمة عوامل عامة أخرى تؤثر على النظام الغذائي في كلا النمطين الأول والثاني وتضم ما يلي:

- يتطلب الوقوع العالي لمرض القلب الاقشاري عند السكريين، تقييم مدخول الدهن المشبع
- الحاجة لإنقاص المدخول البروتيني عند المصابين باعتلال الكلية الوطيد.

الوزن Weight. يصاب السكريون المفرطو الوزن overweight (70% من النمط الثاني) بوزن الأنسولين النسبي ولكن نادراً ما يتطور لديهم فرط كيتون الجسم. يعد النظام الغذائي الناقص الكالوري (مُخفّض الوزن) حيوياً عند هؤلاء المرضى، إذ إن فقدان الوزن على نحو كبير يحسن ضبط السكري، وقد يوقف البيلة السكريّة عندما ينقص الوزن عند هؤلاء المرضى. قد يساعد النظام الغذائي الفعال في الوقاية من اعتلال الأوعية الكبيرة وتحسين ضبط شحوم الدم وضغط الدم، وينفع التمرين كذلك. تساعد المعالجة بالبيغوانيد في انقاص الوزن خصوصاً. يترافق فقدان الوزن مع ازدياد عدد مُستقبلات الأنسولين أي تزداد الاستجابة للأنسولين، سيناقش استعمال العوامل المُقهِمة (مُفَقِدُ الشَّهْيَةِ anorectic agents) فيما بعد في هذا الفصل.

غالباً ما يكون الفتيان Young المصابين بالنمط الأول للسكري ناقصي الوزن ويحتاجون للأنسولين لاستعادة الوزن الطبيعي. لا يتطلب تقييد الكالوري عند هؤلاء المرضى مبدئياً. يحتوي الدم عند هؤلاء الفتيان السكريين كمية مهمة من الأنسولين ويمكن أن يصابوا بفرط كيتون الجسم بسهولة.

انتقاء معالجة السكري

SELECTION THERAPY FOR DIABETES

يعالج المرضى كما يلي بـ:

Insulin treatment in type II diabetes. عندما تفشل المعالجة الفموية، يجب استعمال المعالجة بالأنسولين منفرداً أو بتوليفه مع الميتفورمين. ثمة ميزة قليلة من إضافة الأنسولين إلى مركبات السلفونيل يوريا. يعدُّ الثيازوليدين ديون بديلاً لتوليف الميتفورمين مع الأنسولين، لكن يتطلب خبرة أكبر حول هذه الأدوية قبل أن يكون توليفها مع الميتفورمين محبذاً. لا بدُّ من إيقاف الثيازوليدين ديون إذا لم يكن فعالاً قبل التقدم لاستعمال الأنسولين. لا تزال البيئة النهائية ناقصة بأن الأنسولين سوف يقلل من المضاعفات؛ ولكن ثمة تحسن في جودة الحياة عند عدد من المرضى الذين يطلبون إيقاف الأنسولين في يوم ما بعد الشروع به، ويمكن افتراض تحسن ضبط السُّكَّر أيضاً ليحسن النتيجة. قد يضبط نقص سكر الدم بالمعالجة الأولية بحقنة مفردة من الأنسولين المتوسط المفعول (راجع الشكل 1.35) عند الليل، أو مرتين يومياً. وقد يضبط نموج مستويات غلوكوز الدم بإعطاء أنسولين مزيج مرتين يومياً أو حقن متعددة.

إعادة التقييم Re-evaluation يمكن إعادة تقييم متطلبات الأدوية بعد تضبيب المريض وثباته لمدة 3 - 6 أشهر، لكن من غير المعتاد أن نقوم بالسحب الكامل للعوامل الفموية.

الرصد Monitoring يجب مراقبة المرضى الذين يأخذون العوامل الفموية عن كثب تماماً كما في الأنسولين. يعدُّ إندار prognosis النمط الثاني من السُّكَّر الصعب التضبيب خطيراً.

الوقاية من مضاعفات النمط الثاني من السُّكَّر

Preventing of complications in type II diabetes:

تؤكد الدراسة الاستباقية للسكري في المملكة المتحدة (UKPDS)^{9,10} في النمط الثاني للسكري بأن الضبط الجيد

⁹ دراسة مجموعة السكري الاستباقية في المملكة المتحدة (UKPDS) 1988 تأثير ضبط غلوكوز الدم المركز بالميتفورمين على المضاعفات عند مفرطي الوزن من المصابين بالنمط II من السكري. (UKPDS 34) Lancet 1988; 332: 854 - 865

¹⁰ دراسة مجموعة السكري الاستباقية في المملكة المتحدة (UKPDS) عام 1998، ضبط ضغط الدم المحكم ومضاعفات الأوعية الكبيرة والدقيقة في

• النظام الغذائي فقط

• النظام الغذائي مع العوامل الفموية

• النظام الغذائي مع عامل فموي (ميتفورمين) مع الأنسولين

• في الحمض الكيتوني: الأنسولين الملحي الذائب.

المرضى دون عمر 30 عاماً: يحتاج معظمهم للأنسولين؛ يستثنى من ذلك الاضطراب الأحادي الجين single-gene النادر من السُّكَّر البادئ عند النضج (MODY) الناجم عادة عن طفرات في جين الغلوكوكيناز.

المرضى فوق عمر 30 عاماً: يحتاج ثلثهم تقريباً للأنسولين، ثلثهم للعوامل الفموية وثلثهم للنظام الغذائي فقط.

النمط الأول من السُّكَّر Type 1 diabetes: يفضل الأنسولين البشري للمرضى الحديثين (راجع ما سيأتي للتدبير).

النمط الثاني من السُّكَّر Type 2 diabetes: تعدُّ التجربة الحذرة الطريقة الوحيدة المؤكدة لتقرير من يستطيع المداومة على المعالجة الفموية بدلاً من الأنسولين. قد يدبر 30% من المرضى بدرجة كافية بدون معالجة فموية. عندما يفشل النظام الغذائي منفرداً في ضبط النمط الثاني من السُّكَّر فلا بدُّ من إضافة عامل فموي؛ يجب أن يقع الاختيار أولاً على ما يلي:

• الميتفورمين عند المريض السمين: التدبير المعتاد هو الميتفورمين 500 ميلي غرام مرة أو مرتين بعد الوجبات، وتزداد بفترات 2 - 4 أسابيع لتصل أعظماً إلى 3 غرامات يومياً.

• مركبات السلفونيل يوريا عند المريض غير السمين: مثال ذلك التدبير العلاجي بالغليكلازيد 80 ميلي غرام فموياً (أو 40 ميلي غرام عند الصغير أو المسن) قبل الوجبة الرئيسية اليومية. تصصح الجرعة بحسب الاستجابة، تزداد بفواصل 4 - 2 أسبوع 40 - 80 ميلي غرام، لتصل أعظماً إلى 320 ميلي غرام. يمكن إضافة الميتفورمين إذا كانت السيطرة غير كاملة.

المعالجة بالأنسولين في النمط الثاني من السُّكَّر

لسكر الدم وإنقاص الضغط الدموي العدوانسي (aggressive) على نحو مستقل يحسن النتيجة. نقصت الوفيات ذات العلاقة بالسُّكْرِيَّ بمعدّل 21% من أجل كل 1% من النقص في HbA1c، وكان ثمة نقص بحوالي 37% في إصابة الأوعية الدموية الدقيقة. دحضت هذه الدراسة المخاوف حول السلامة المديدة للسلفونيل يوريا، لكن توحى بأن الميتفورمين قد يكون مفضلاً كخط علاجي فارماكولوجي أول عند المرضى السُّمَّان. كانت الأهمية الأعلى هي إيجاد التحكم الفعال بالضغط الدموي - بغض النظر عن غط الدواء الخافض لضغط الدم - الذي كان مؤثراً أكثر من ضبط السُّكْرِيَّ في الوقاية من المضاعفات الوعائية الكبيرة. وجد كذلك بأن إنقاص ضغط الدم عند 758 مريضاً إلى وسطي 82/144 ميلي متر زئبقي أدى إلى تناقص 32% من الوفيات deaths ذات العلاقة بالسُّكْرِيَّ، وإلى تناقص 37% من النقاط النهائية end points للأوعية الدموية الدقيقة، مقارنة مع 390 مريضاً عولجوا لضغط دموي 87/154 ميلي متر زئبقي.

معالجة النمط الأول Type I treatment. يسمح مجال مستحضرات الأنسولين المتاحة بمرونة تعديل التدبير العلاجي بحسب طريقة حياة المريض. إذ لا يوجد تدبير علاجي يلائم جميع المرضى لكن يمكن أن يناسب أحد التدابير التالية معظم المرضى (راجع الشكل 1.35):

- ثلاث جرعات من الأنسولين الذوّاب (قبل الوجبات الرئيسية) مع أنسولين متوسط المفعول عند النوم.
- الأنسولين الثنائي الطور أو الأنسولين المتوسط المفعول (راجع الشكل 1.35) مرتين باليوم قبل وجبتي الصباح والمساء.
- جرعة صباحية مفردة من الأنسولين الثنائي الطور أو الأنسولين المتوسط المفعول قبل الفطور قد تكفي لبعض المرضى.

إنّ لطريقة الحقن عواقب حرائكية دوائية بحسب الأنسولين

الذي يُوتسي داخل النسيج تحت الجلد أو (على نحو غير مقصود) داخل العضل. لقد سمح إدخال مجال من الإبر ذات الطول الملائم وحُفّن الأقلام المظلمة من تمكين المرضى من الحقن العمودي في الجلد دون اختطار الحقن العضلي. يكون امتصاص الأنسولين أسرع في الحقن الضحل shallow injection داخل العضل بحوالي 50%. يمكن لبعض العوامل مثل الحرارة والتمرين التسي تبدل من الجريان الدموي للجلد والعضلات أن تبدل من سرعة امتصاص الأنسولين كثيراً.

يجب أن يقيس المرضى طريقتهم ليضمنوا الحقن تحت الجلد. لأن الحقن العضلي غير المقصود لجرعة ليلية من الأنسولين المديد يمكن أن تؤدي لتضييق غير كافٍ لغلو كوز الدم في الصباح الباكر. يجب تغيير مقرّات الحقن للتصغير من المضاعفات الموضعية النادرة (الخلل الشحمي). يكون الامتصاص أسرع في الذراع والبطن مما هو في الفخذ والألية.

مضاعفات السُّكْرِيَّ Complications of diabetes. إنّ السُّكْرِيَّ المنضبط بأسلوب جيد أقل مسؤولية عن فرط كيتون الجسم والعداوى. ومن المؤكد الآن بأن ضبط سكر الدم الجيد يلطف مضاعفات الأوعية الدقيقة، كاعتلال الشبكية، اعتلال الكلية، الاعتلال العصبي والساد cataract. قد يزيد الضبط المحكم لسكر الدم من تواتر نوب نقص سكر الدم.

بعض العوامل المؤثرة على ضبط السُّكْرِيَّ

SOME FACTORS AFFECTING CONTROL OF DIABETSE

العِلَلُ الدَّاغِلَةُ Intercurrent illnesses تسبب تموجات في الاحتياجات الاستقلالية للمرضى. إذا كانت هذه العِلل وخيمة مثل احتشاء عضل القلب، فيجب إبدال العوامل الفموية بالأنسولين بجلد. إن الجرعة البدئية الملائمة من الأنسولين الثنائي الطور (Mixtard) هي 10 - 15 وحدة مرتين يومياً، تسبب العداوى ازدياد الحاجة للأنسولين (حوالي 20%)، الذي قد يسبب الانخفاض السريع في الشفاء. يفضل عند المرضى الذين يصعب تضبط سكر الدم عندهم استعمال تسريب الأنسولين والميزان الانزلاقي Sliding scale، كما سنصف من أجل فرط كيتون الجسم السُّكْرِيَّ.

الجراحة Surgery: راجع أدناه.

الحيض ومنع الحمل الفموي Menstruation and oral

contraception قد يزداد احتياج الأنسولين.

استعمال الستيرويدات القشرية السكرية Use of

glucocorticoids يزيد من احتياج الأنسولين.

في الحمل In pregnancy يعد الضبط الوثيق للسكري هو الأهمية الأولى لاجتناب فقدان الجنين بكل أدواره، وفي الأثلوث الأول لينقص من التشوهات الجنينية. تزداد متطلبات الأنسولين على نحو ثابت بعد الشهر الثالث. يجب أن تنصح النساء في سن الإنجاب على نحو مثالي بأن يحملن خلال فترة الثبات، أي خلال سَوَائَةِ سُكَّرِ الدَّم المنضبط englycaemic control.

يجب إعطاء تسريب مستمر للأنسولين الذائب خلال المخاض لحوالي 1 - 2 وحدة/ساعة تسريباً داخل الوريد (غلو كوز 5% لتر واحد في 8 ساعات). يكون احتياج الأنسولين أقل، من 25% بعد الولادة، يجب أن يعاد عندها مراعاة الزمن والجرعة لحقن الأنسولين بعناية لتجنب حدوث نقص سكر الدم. ينخفض احتياج الأنسولين خلال الأسابيع الستة الأولى من الإرضاع.

لا بد من تقدير غلو كوز الدم خلال الحمل، لا تعدد البيلة السكرية دليلاً يعول عليه. تنخفض العتبة الكلوية للغوكوز (أيضاً للاكتوز)، لذا قد تحدث بيلة سكرية وبيلة لاكتوزية بوجود سكر دموي طبيعي.

يؤدي فرط سُكَّرِ الدَّم الأمومي hyper-maternal glycaemia إلى فرط سُكَّرِ الدَّم عند الجنين مع فرط تنسج خلايا الجزر البنكرياسية، مع ولادة أطفال مصابين بارتفاع الوزن عند الولادة وبنقص سكر الدم التالي للولادة.

المخاض المبسر Premature labour: يسبب استعمال ناهضات المستقبل الأدرينية β_2 والديكساميثازون (للوقاية من متلازمة الضائقة التنفسية عند الولدان الخدج) فرط سكر الدم وازدياد الاحتياج للأنسولين (والبوتاسيوم).

في الممارسة الحالية عند النساء اللواتي يتناولن عوامل

خافضة لسكر الدم الفموية ويخططن للحمل، أو هن في بداية الحمل، يجب أن يبدلن إلى الأنسولين ويقتن عليه طوال الحمل. لا توجد بينة نهائية بأن الأدوية الفموية تترافق مع تشوهات جنينية.

التأثر مع الأدوية غير السكرية

INTERACTIONS WITH NONDIABETES DRUGS

عندما يكون الشخص السكريةً عليلاً، ولكنه يعالج بأدوية أخرى فيجب الحذر خوفاً من اضطراب ضبط سكر الدم.

نسب أدوية حصر المستقبل الأدرينية β اختلافاً في إطلاق الغلو كوز بتواسط العصب الودي (مُستقبلة β_2) من الكبد استجابة لنقص سكر الدم، وتُنقص أيضاً أعراض نقص سكر الدم بتواسط أدريناليني المفعول (ما عدا التعرق). يكون نقص سكر الدم الأنسولنسي أطول تأثيراً وأقل ملاحظة. يجب أن يعطى المصاب بالسكرية الذي يحتاج مُحَصراً للمستقبلة بيتا الأدرينية دواءً انتقائياً للمستقبلة β_1 مثل البيزوبرولول Bisoprolol.

قد تُؤثر الثيازيدات Thiazide المُدرّة للبول الداء السكرية، إذا استعملت بجرعة أعلى من التي تستخدم الآن عموماً ومن الحكمة استعمال جرعات منخفضة لمعالجة فرط ضغط الدم.

قد تعزز مُحرضات الإنزيم الكبدية استقلاب مركبات السلفونيل يوريا في الكبد (تولبوتاميد). يزيد السيميتيدين Cimetidine وهو مثبط إنزيمي لاستقلاب الدواء، من التركيز البلازمي للميتفورمين ويزيد من تأثيره.

تُعزز مثبطات أكسيداز أحادي الأمين العوامل الفموية وربما الأنسولين كذلك. قد تنقص أيضاً من الشهية وتشوش التحكم.

قد يحدث التأثير مع الكحول (نقص سكر الدم مع أي دواء مضاد للسكري).

تزيد الساليسيلات والفيربات الحساسية للأنسولين. يُشدد فعل مركبات السلفونيل يوريا بالجرعة الثقيلة من السلفوناميد وقد تزيد بعض السلفوناميدات تراكيز التولبوتاميد الحر، قد ينجم ذلك عن التنافس على الارتباط بمَقَرَّات

البروتين البلازمي. تكفي هذه الأمثلة لتعرض حقيقة إمكانية التأثير الهام سريعاً من الناحية العملية.

السُّكْرِيّ المحرض بالأدوية

DRUG – INDUCED DIABETES

الدiazoxide أكسيد يتشابه كيميائياً مع مُدرات البول النيازيدية، لكنه ينبه قناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP التي تُحصر بدورها بمركبات السلفونيل يوريا، لذا يعاق استعماله المزمن كعامل خافض لضغط الدم بتطور السُّكْرِيّ. يقيد استعماله حالياً لاستطباب نادر لمعالجة نقص سكر الدم الناجم عن ورم الخلايا الجزيرية (الورم الجزيريّ insulinoma). تعدّ الستيرويدات القشرية الكظرية مولدة للداء السُّكْرِيّ أيضاً.

الحماض الكيتوني السُّكْرِيّ

Diabetic ketoacidosis

نوقشت هذه الحالة بالتفصيل في النصوص الطبية وسوف نتناول هنا المظاهر الفارماكولوجية فقط. يجب أن نؤكد بأن المرضى يصابون بالجفاف الوخيم دوماً وتعدّ إعاضة السوائل من الأولويات الأولى.

في الحماض الكيتوني الوخيم In severe ketoacidosis يحتاج المصاب للأتسولين بإلحاح لإيقاف توليد الكيتون ketogenesis، تكون الغاية إمداداً مستمراً ما أمكن للأتسولين بمقدار معتدل.

الأتسولين الذوّاب Soluble insulin، يفضل من النوع نفسه الذي يستعمله المريض (ولا يستعمل الشكل ذو الإطلاق المستمر)، ويعطى عندئذ تسريعاً مستمراً، داخل الوريد 1 وحدة/ميلي لتر من محلول الأتسولين في كلوريد الصوديوم المساوي للتوتر Isotonic. يفضل استعمال المضخة، التي تسمح بضبط مستقل للأتسولين والكهارل وهي أسهل من الإعطاء بالتستيل drip داخل الوريد. أما إذا لم تكن المضخة متاحة، فيجب إضافة الأتسولين بتركيز 1 وحدة/ميلي لتر إلى 50 – 100 ميلي لتر من كلوريد الصوديوم في السحاحة burette. يحدد سرعة التسريب بالميزان الانزلاقي sliding

scale كما هو موضح في (الجدول 2.35). تصصح السرعة كل ساعة باستعمال الميزان نفسه. إذا استعمل التسليل وريدياً بدلاً من المضخة فيجب أن يكون التركيز أخفض (40 وحدة/لتر)، لا بد من اتخاذ الاحتياطات الصارمة ضد إنتان الدم عند هؤلاء المرضى. يمكن أن يكون التسريب المستمر داخل العضل (وليس تحت الجلد) بالفعالية نفسها، يعطى للمرضى غير المصابين بالصدمة إذا لم يكن هناك مرض وعائي محيطي ذو درجة هامة.

الجرعات المتقطعة Intermittent doses قد تستعمل الجرعات المتقطعة داخل الوريد أو عضلياً عندما تتطلب الظروف ذلك، إذا استعمل الطريق العضلي فالجرعة الأولية هي 10 وحدات ويجب أن تعطى في البداية ثم يعطى 6 – 10 وحدات كل ساعة.

الجدول 2.35: الميزان الانزلاقي sliding scale لجرعات الأتسولين بحسب تراكيز غلوكوز الدم في الحماض الكيتوني (راجع النص).	
غلوكوز الدم (ميلي مول/لتر)	سرعة التسريب (ميلي لتر/ساعة = وحدات/ساعة من أجل محقنة 50 ميلي لتر تحوي 50 وحدة من الأتسولين)
≤ 22.0	10.0 (+ تحقق من المضخة والوصلات)
19 – 21.9	8.0
16 – 18.9	6.0
12 – 15.9	4.0
8 – 11.9	2.0 (+ يبدل من التسريب الملحي إلى الغلوكوزي إذا كان غلوكوز > 10 ميلي مول/لتر)
4 – 7.9	1.0
> 3.9	0.5 (+ زيادة تسريب الغلوكوز).

التقدمي Progress. عندما يستطيع المريض أن يأكل ويشرب يُستأنف الأتسولين تحت الجلد. وتناسب سرعة انخفاض غلوكوز الدم/ساعة مع سرعة تسريب الأتسولين على مجال 1 – 10 وحدات/ساعة. إن معدل الانخفاض المعقول خلال المعالجة هو 4 – 5.5 ميلي مول/لتر (75 – 100 ميلي غرام/100 ميلي لتر) بالساعة.

السوائل والكهارل داخل الوريد Intravenous fluid

السوائل

• < 5.0 ميلي مول/لتر لا يضاف.

البicarbonates يجب أن تستعمل البicarbonates (مساوية التوتر) فقط إذا كان باهاء البلازما > 7.0 والدوران المحيطي جيد؛ الأتسولين يصحح الحماض.

نجاح Success معالجة الحماض الكيتوني ومضاعفاته (نقص بوتاسيوم الدم، رشف محتويات المعدة، العدوى، الصدمة، الانصمام الخثاري، وذمة الدماغ) يعتمد على الإشراف المستمر، الثابت والوثيق.

فرط الكيتون السُكريّ الخفيف Mild diabetic ketosis إذا كان المريض واعياً تماماً وغير مصاب بالغثيان أو بالقيء لمدة 12 ساعة على الأقل، فتكون المعالجة داخل الوريد غير ضرورية. يُعد من المعقول إعطاء جرعات صغيرة من الأتسولين تحت الجلد كل 4 - 6 ساعات والسوائل فمواً.

غيبوبة فرط الأسمولية السُكريّة Hyperosmolar diabetic coma تحدث على نحو رئيسي عند السُكريّين غير المعتمدين على الأتسولين الذين يفشلون بمعاوضة الإدراج البولي الغلوكوزي التناضحي المستمر. تتميز بجفاف وخيم، ارتفاع مفرط جداً في سكر الدم (> 33 ميلي مول/لتر: 600 ملغ/100 ملي لتر) ونقص كيتون الجسم والحماض. تُعالج بمحلول ملحي (0.9%) مساوي التوتر، بنصف المعدل الموصى به من أجل غيبوبة الحماض الكيتوني، وبالبوتاسيوم على نحو أقل مما هو في الحماض الكيتوني الخيم. تعدّ متطلبات الأتسولين أقل من الحماض الكيتوني، إذ يسبب الحمض مقاومة أفعال الأتسولين، ويجب عموماً أن يكون نصف ما يظهر في الجدول 35 - 2. يكون المرضى أكثر عرضة للخثار ويستعمل الهيبارين اتقائاً.

الجراحة عند المرضى السُكريّين

Surgery in diabetes patients

مبادئ التدبير العلاجي:

- تشكل الجراحة كراً رئيسياً.
- تزداد احتياجات الأتسولين مع الجراحة

and electrolytes¹¹ يفتقر المرضى إلى الماء أكثر من الملح وعلى الرغم أن الإعاضة الأولية تكون بمحلول كلوريد الصوديوم (0.9%) المساوي للتوتر Isotonic، ويعدّ حدوث فرط صوديوم الدم استطباً لمخلول (0.45%) نصف مساوي للتوتر. قد يعطى الشخص السُكريّ المصاب بالحمض الكيتوني السوائل الناقصة بأكثر من 5 ألتار كالاتي:

- 1 لتر في الساعة الأولى،
- ثم يعطى 2 لتر خلال أربع ساعات،
- ثم يعطى 4 لترات في الـ 24 ساعة التالية، مع مراقبة علامات التحميل المفرط للسوائل fluid overload.

لاحظ بأن إعاضة السوائل تسبب انخفاضاً في غلوكوز الدم بالتخفيف.

الغلوكوز Glucose يجب أن يعطى عندما ينخفض تركيزه الدموي لأقل من العتبة الكلوية، يبدأ ذلك في الممارسة عندما ينخفض غلوكوز الدم إلى 10 ميلي مول/لتر. إذا استعمل الغلوكوز عندما تكون تراكيزه أعلى من العتبة الكلوية فإنه يزيد إدرار البول التناضحي السُكريّ، ويسبب جفافاً إضافياً وفقداناً للبوتاسيوم والمغنزيوم (راجع نقص سكر الدم، أعلاه). عندما ينخفض مستوى غلوكوز الدم إلى 10 ميلي مول/لتر، يجب أن تبدل سوائل الإعاضة من الملحية إلى الغلوكوز 5%، بالمعدل نفسه كما هو مفصّل أعلاه.

البوتاسيوم Potassium يصاب المرضى بعوز كبير مستمر في إجمالي الجسم، حتى إذا كان بوتاسيوم البلازما طبيعياً أو عالياً، سوف ينخفض التركيز البلازمي بسرعة بالمحلول الملحي (المخفف dilution) والأتسولين داخل الوريد الذي سيسحب البوتاسيوم إلى داخل الخلايا خلال دقائق. يجب أن يضاف كلوريد البوتاسيوم للألتار الثانية واللاحقة من السوائل بحسب بوتاسيوم البلازما (شريطة أن يتبول المريض).

- > 3.5 ميلي مول/لتر يضاف 40 ميلي مول/لتر من السوائل
- 3.5 - 5.0 ميلي مول/لتر يضاف 20 ميلي مول/لتر من

¹¹ في هذه الحالة فإن ملول الغلوكوز لا يقدم إعاضة عن الماء لأن السعة الطبيعية لاستقلاب الغلوكوز تكون مشغولة تماماً.

• اجتناب فرط كيتون الجسم

• اجتناب نقص سكر الدم

إن التركيز العالي لغلوكوز الدم على فترات قصيرة قليل الأهمية، باستثناء الداء الحرج critical ill، ينبغي أن يكون برنامج التحكم متفقاً عليه بين تقني التخدير والطبيب عندما يتوجب على المرضى الخضوع للتخدير العام أو لتحويل نظامهم الغذائي. ثمة العديد من الطرق المختلفة التي يمكن أن تعطي نتائج مقبولة.

النمط الأول من السكري

TYPE 1 DIABETES(1DDM)

الجراحة الكبرى الانتخابية Elective major surgery

• الإدخال إلى المستشفى قبل يوم من الجراحة.

• ترتيب العملية في الصباح.

• في المساء قبل الجراحة: يعطي المريض الأنسولين المعتاد.

• يوم العملية: تحذف الجرعة الصباحية تحت الجلد؛ يُبدأ بالتسريب داخل الوريد: الغلوكوز 5 - 10% + كلوريد البوتاسيوم 20 ميلي مول/لتر؛ يُسرب في 100 ميلي لتر/ساعة، قد يضاف 20 وحدة من أنسولين لسائل التسريب أو يُسرب ضمن المضخة بمعدل أساسي من 2 - 3 وحدات/ساعة وتصحيح وفق الميزان الانزلاقي.

• تعديل التدبير خلال الجراحة وبعدها بحسب الرصد؛ ينبغي تصحيح جرعات الأنسولين بأسلوب شبيه للميزان في (الجدول 2.35).

• إيقاف تسريب داخل الوريد بعد ساعة واحدة من الحقن الأول للأنسولين تحت الجلد بعد الجراحة.

• قد تكون متطلبات الأنسولين عالية، 10 - 15 وحدة/ساعة، في حالات العدوى الوخيمة، استعمال الكورتيكوستيرويدات والسمنة، المرضى الكبدي.

الجراحة الصغرى Minor surgery

يجب قبول المريض في المستشفى عند تعرضه لقلع سنسي بسيط على سبيل المثال (قلع متعدد أو وجود عدوى). يجب أن يرتب نظام غذائي مناسب بعد العملية من الكالوري

والكربوهيدرات الملائمة. خطط للعملية بين الساعة 12 ظهراً و5 مساءً الساعة (17.00) واحذف الجرعة المعتادة من الأنسولين المديد في صباح العملية وأبدلها برقع الأنسولين الذائب بجرعته اليومية المعتادة قبل الفطور الخفيف الذي يسبق العملية بحوالي 6 ساعات. رتب وجبة مسائية خفيفة بعد العملية والأنسولين الذائب 10 - 20 وحدة تحت الجلد بحسب غلوكوز الدم. ارجع للروتين الطبيعي في اليوم التالي.

الجراحة الإسعافية Emergency surgery

عندما تتصاحب الجراحة الإسعافية بمضاعفة فرط كيتون الجسم السكري، يجب محاولة السيطرة على فرط كيتون الجسم قبل العملية. يتشابه التدبير العلاجي خلال العملية بالجراحة الكبرى فيما عدا الحاجة لكمية أكبر من الأنسولين.

تغطي في حالات أخرى جرعات صغيرة من الأنسولين الذائب كل 2 - 4 ساعة (عندما لا تتوفر مضخة الأنسولين)، والمحافظة على غلوكوز الدم هي ما بين 5 - 8 ميلي مول/لتر.

النمط الثاني من السكري

TYPE 2 DIABETES(2DDM)

من أجل الجراحة الانتخابية والإسعافية، والجراحة الصغرى، إذا كان من الصعوبة ضبط النمط الثاني من السكري يُستعمل التدبير نفسه كما هو في النمط الأول من السكري 1DDM.

الجراحة الصغرى: إذا كان السكري من النمط الثاني 2DDM مضبوطاً جيداً، يحذف العامل الخافض لسكر الدم الفموي في صباح الجراحة، إذا كانت الجراحة بسيطة، يُراقب غلوكوز الدم بعناية، ويُستعمل الأنسولين الذائب تحت الجلد أو بالتسريب إذا ارتفع غلوكوز الدم. يُستعمل الأنسولين إذا كان القوي مرجحاً.

متنوعات Miscellaneous

يتعرض معظم المصابين بالنمط الأول والثاني إلى مضاعفات بالأوعية الدموية الكبيرة أو الدقيقة، ولاسيما مرض القلب الإقفاري واعتلال الكلية السكري، على التوالي. يعدّ

المخلص

- **السُّكْرِيّ** هو مصطلح عالمي هام بسبب إزماته والوقوع العالي له وكثرة المضاعفات الخطيرة. وله نوعان: النمط الأول (سمي سابقاً بالسُّكْرِيّ المعتمد على الأنسولين) والنمط الثاني (سمي سابقاً، السُّكْرِيّ غير المعتمد على الأنسولين).
- النمط الأول يعد شائعاً بين الفتيان النحيفين السُّكْرِيِّين. قد يُتطلب الأنسولين عندما لا يمكن تضبيب سكر الدم بالأدوية الفموية عند المصابين بالنمط الثاني.
- يعطى المرضى المستقرون الأنسولين تحت الجلد، وكالعادة يعطى الأنسولين البشري القصير المفعول، والذُّوَاب من المزيج الثنائي الطور والأنسولين المُعلَّق المديد المفعول مع البروتامين أو الزنك.
- أما في معالجة الحماض الكيتوني السُّكْرِيّ، في الفترة المحيطة بالجراحة، وفي أزمّة تبديل متطلبات الأنسولين، فالأفضل إعطاء الأنسولين تسريباً داخل الوريد من الشكل الذُّوَاب.
- يلعب النظام الغذائي (القوت) دوراً أساسياً في معالجة النمط الثاني من السكري المرافق للسمنة.
- ثمة فروق واضحة الآن في اختيار الدواء الأول، إذا كان الدواء مطلوباً في النمط الثاني من السُّكْرِيّ.
- يستعمل مركبات السلفونيل يوريا عند غير السمان والميتفورمين (بيغوانيد) عند السمان.
- تنقص المعالجة العدوانية للنمط الأول، وربما النمط الثاني، مضاعفات الأوعية الدقيقة بنجاح. يجب توخي الانتباه لعوامل الاختطار المساحبة الهامة، ولاسيما فرط شحميات الدم وفرط ضغط الدم، للتخفيف من اختطار مرض الأوعية الكبيرة.

السِّمَّةُ والتحكم بالشهية

Obesity and appetite control

تعدُّ السِّمَّةُ وفرط الوزن من الاضطرابات التغذوية الأكثر شيوعاً في الدول المتطورة. لقد ارتفع وقوع السِّمَّة ما بين 1991 و1998 من 12.0% إلى 17.9% في الولايات المتحدة الأمريكية. توهب السِّمَّة للعديد من الأدوية المزمنة التي تتضمن فرط ضغط الدم، وفرط شحوم الدم، والداء السُّكْرِيّ، ومرض القلب الوعائي والفصال العظمي، وستناقش هذه المظاهر في الأقسام ذات العلاقة في هذا الكتاب.

السُّكْرِيّ استطباً رئيسياً للديال dialysis والزرع. كما نوقش في فصول أخرى، فإن لمعالجة فرط ضغط الدم وفرط شحميات أهمية خاصة عند المصابين بالسُّكْرِيّ. يجب أن يتلقى المصابون باعتلال الكلية السُّكْرِيّ إما مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو مناهض مُستقبل الأنجيوتنسين، مع بيئة بأن لتلك الأخيرة قوة خاصة بحيث تتفوق على باقي العوامل المضادة لفرط ضغط الدم بإنقاصها تقدم الفشل الكلوي¹²، قد تحسن الأدوية الأخرى التاج الإجمالي أيضاً بالإضافة إلى مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين عند المصابين بالسُّكْرِيّ¹³. أظهرت دراسة تحصين القلب بأسلوبٍ مثير للإعجاب بأن إضافة السيمفاساتين simvastatin 40 ميلي غرام يومياً إلى معالجة 4000 مريضاً سكرياً تراجعاً في جميع المضاعفات القلبية الوعائية بنسبة 30% (راجع الفصل 23).

¹² اكتشفت ثلاث تجارب مقارنة ما بين محصر الأنجيوتنسين وباقي الأدوية الخافضة لضغط الدم وقد وُجد بأنه ينقص 20% من نسبة المرضى الذين يتضاعف لديهم كرياتينين المصل أو تسوء البيلة البروتينية خلال المتابعة:

1. Parving H H, Lehnert, H, Brochner – Mortensen J, Gomis R, Anderson S, Andersen S, Arner P 2001 The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 348: 870 – 878.
2. Brenner B M, Cooper M E, de Zeeuw D et al 2001 Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine 345: 861 – 869.
3. Lewis E J, Hunsicker L G, Clarke W R et al 2001 Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patient with nephropathy due to type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 345: 851 – 860.

¹³ تتضمن دراسة HOPE المصابين بالسكري كمجموعة ذات اختطار قلبي وعائي مرتفع، إذ أنقص لديهم الرامبريل Ramipril حوالي 30% من مرض القلب التاجي. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al 2000 Effects of an angiotensin – converting – enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high – risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators New England Journal of Medicine 342: 145 – 153.

¹⁴ Heart Protection Study Collaborative Group 2002 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high – risk individuals Lancet 360: 7 – 22.

بما يلي:

- بمر 18 - 75 عاماً
- منسب كتلة جسمهم BMI 28 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر عند الأشخاص الذين لديهم عوامل اختطار قلبية وعائية أو كان منسب كتلة جسمهم 30 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر بدون هذه المراضة المشاركة و
- الذين فقدوا 2.5 كيلو غرام من وزن الجسم بالنظام الغذائي وزيادة النشاط الفيزيائي في شهر سابق.

تؤخذ جرعة 120 ميلي غرام، مباشرة قبل الطعام أو أثنائه أو بعد ساعة من الوجبة الرئيسية، حتى ثلاث مرات يومياً. إذا فُقدت وجبة أو لم يتجر الطعام على الدهن فيجب حذف جرعة الأورليستات.

يجب أن تترافق المعالجة مع المشورة وتستمر المعالجة لما بعد 3 أشهر فقط عند هؤلاء الذين فقدوا أكثر من 5% من وزهم الأولي، وإلى ما بعد 6 شهور عند هؤلاء الذين فقدوا أكثر من 10%، ويجب أن لا يتجاوز على نحو طبيعي سنة واحدة وليس أكثر من ستين البتة.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن التأثيرات الضائرة تطبل البطن، والبراز الزيتي السائل الذي يسبب إلحاحاً برازياً وألماً في البطن والمستقيم. يمكن إنقاص الأعراض بالامتثال إلى نظام غذائي قليل الدهن. تنخفض التراكيز البلازمية للفييتامينات الذوابة من الدهن أي الفيتامين A، D، E. يمنع استعمال الأورليستات في سوء الامتصاص المعوي المزمن أو الركود الصفراوي.

السيبوترامين SIBUTRAMINE

طُوِّر السيبوترامين sibutramine أصلاً كسُداد اكتئاب ومشط لاسترداد النورأدرنالين والسيروتونين في النهايات العصبية، إذ يزيد تركيز هذه النواقل العصبية في مُسْتَقْبَلَات خلف المشبك في الدماغ التي تؤثر على affect مدخول الطعام. ويعتقد بأنه ينبه استهلاك الطاقة.

يتمص الدواء بسرعة من السبيل المعدي المعوي ويستقلب على نحو بارز في الكبد بالسيتوكروم P450 3A4. العمر

يرتبط منسب كتلة الجسم¹⁵ (BMI) كثيراً مع مقدار دهن الجسم؛ يمتد الأفراد الذين لديهم BMI بين 28 - 30 كيلو غرام/متر مربع زائدي الوزن، بينما يُعرّف الأشخاص الذين يفوق BMI لديهم 30 كيلو غرام/متر مربع على أنهم سِمَان. يكتنف التدبير العلاجي لهذه الحالة أنواع من الأساليب التي تتراوح ما بين النصيحة التغذوية إلى تبديل نمط الحياة والأدوية وفي الحالات القصوى الجراحة المعدية¹⁶. تنسق الخوارزمية المستندة على البينة coordinates evidence based algorithm هذه الأساليب. يركز النص الحالي على التدخلات الفارماكولوجية.

تفعل أدوية السمنة إما على السبيل المعدي المعوي بخفض امتصاص المُغذّيات nutrient، أو مركزياً بإنقاص مدخول الغذاء بانقاص الشهية أو زيادة الشبع (كابتات الشهية).

الأورليستات ORLISTAT

الأورليستات هو إستر حمض البنتانويك pentanoic acid الذي يرتبط مع الليباز المعدي والبنكرياسي ويثبطها؛ تقي محصلة تثبيط فعاليتها من امتصاص حوالي 30% من الدهن القوتي dietary بالمقارنة مع فقدان 5% في الحالة الطبيعية. ينجم فقدان الوزن عن فقدان الكالوري وتسهم كذلك التأثيرات الضائرة ذات العلاقة بالدواء بتنقص مدخول الغذاء. لا يمتص هذا الدواء من السبيل الهضمي.

أظهرت التجارب السريرية أن المرضى الذين يتقيدون بنظام غذائي قليل الكالوري ويأخذون الأورليستات يفقدون 9 - 10 كيلو غرام وسطياً بعد سنة واحدة (مقارنة مع 6 كيلو غرام عند الذي يتناولون الغُفل placebo) استرجع الأشخاص الذين بقوا على الأورليستات 1.5 - 3.0 كيلو غرام (4 - 6 كيلو غرام بالغفل) في السنة التالية. وجد الأورليستات مكاناً له في التدبير العلاجي للسمنة في المملكة المتحدة، وليس من المفاجئ أن يخضع هذا الدواء لإرشادات صارمة من المعهد الوطني للامتيانز السريري، حيث يتم البدء بأفراد يتصفون

¹⁵ الوزن والكيلوغرامات مُقَسَّم على مربع الطول بالأمتار.

¹⁶ <http://www.nhibi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm>

واستهلاك الطاقة بإعلام السبل العصبية الصماوية عن حالة مخازن الطاقة في النسيج الشحمي. يرتبط الليبتين البلازمي مع متناسب السمنة عند الإنسان، إذ يقاوم معظم السمان مستويات الليبتين المرتفعة بدلاً من عوز إنتاج الليبتين، ما تزال الجرعات العلاجية المستعملة من الليبتين تحت التقييم؛ إن الجرعات الفيزيولوجية نادرة الفعالية عند المصابين بعوز الليبتين الموروث inherited leptin deficiency. قد يفتح الفهم الواسع لسبل الليبتين الآفاق لعوامل جديدة للتحكم بالشهية والسيطرة على السمنة.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Atkinson M A, Eisenbarth G S 2001 Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 358: 221-229
- Boyle P J et al 1995 Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 333: 1726-1731
- Clark C M Jr, Lee D A 1995 Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 332: 1210-1217
- Dornhorst A 2001 Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 358: 1709-1716
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 329: 977-986
- Hajans S S, Bell G I, Polonski K S 2001 Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes in the young. *New England Journal of Medicine* 345: 971-980
- Garner P 1995 Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet* 346: 157-161
- Owens D R, Zinman B, Bolli G B 2001 Insulins today and beyond. *Lancet* 358: 739-746
- Report 1998 Clinical management of overweight and obese patients with particular reference to the use of drugs. Royal College of Physicians of London: London
- Stevens A B et al 1989 Motor vehicle driving amongst diabetics taking insulin and non-diabetics. *British Medical Journal* 299: 591
- Stumvoll M et al 1995 Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes

النصفي لهذه المستقبلات هو 14 - 16 ساعة وهي مسؤولة عن تأثيراته.

يمكن أن يسبب السيوترامين فقدان 5 - 7% من وزن الجسم الأولي عندما يؤخذ مع نصيحة حول النظام الغذائي، ولكن يسترجع هذا الوزن حالما يتوقف الدواء.

يجب أن يوصف السيوترامين فقط للأفراد الذين منسب كتلة جسمهم BMI 27 كيلو غرام/متر مربع والذين لديهم عوامل اختطار قلبية وعائية أو كان الذين منسب كتلة الجسم BMI لديهم 30 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر بغياب عوامل الاختطار. يجب عدم الاستمرار به إذا كان فقد الوزن أقل من 5% من الوزن الأولي، إذا استرجع من يستعمله أكثر من 3 كيلو غرام من الوزن السابق المفقود. يجب عدم اعطاء السيوترامين لأكثر من سنة واحدة.

ويعطى بجرعة 10 - 15 ميلي غرام عن طريق الفم.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تتضمن الإمساك، جفاف الفم والأرق الذي يحدث عند أكثر من 10% من المستعملين، وقد يحدث بدرجة أقل شيعاً الغثان، وتسرع القلب، الخفقان، ارتفاع ضغط الدم، القلق، التعرق والتبدل في المذاق. يجب مراقبة ضغط الدم عن كثب خلال استعمال الدواء (مرتين أسبوعياً في الأشهر الثلاثة الأولى). تتضمن موانع الاستعمال فرط ضغط الدم الوعيم، واضطراب النظم القلبي، وضخامة البروستاتة، ولا يستعمل عند المصابين بمرض نفسي أو تاريخ اضطراب رئيسي بالأكل. يجب اجتناب استعماله مع مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (سمية للجهاز العصبي المركزي).

لقد وصفت سابقاً أدوية نورأدرينية تتضمن الفينفلورامين fenfluramine، والديكسفينفلورامين dexfenfluramine، والفيتيترامين phenteramine كأدوية كابتة للشهية ولكنها سحبت عندما تصاحب استعمالها مع المرض القلبي الصمامي وفرط الضغط الدموي الرئوي.

يستمر الاهتمام الجدير ليحيط بالهرمون المشتق من الخلية الشحمية الليبتين Leptin (باليوناني، ليتوز، رقيق، Greek، *Letpos*, thin) الذي يفعل على الوطاء ليضبط الشهية

- dependent diabetes mellitus. *Lancet* 343: 95–100
- Wright J R 2002 From ugly fish to conqueror of death: J J R Macleod's fish insulin research, 1922–24. *Lancet* 359: 1238–1242
- Yanovski S Z, Yanovski J A 2002 Obesity. *New England Journal of Medicine* 346: 591–602
- mellitus. *New England Journal of Medicine* 333: 550–554
- Willett W C, Dietz W H, Colditz G A 1999 Guidelines for healthy weight. *New England Journal of Medicine* 341: 427–434
- Williams G 1994 Management of non-insulin-

الهَرْمُونَات الدَّرَقِيَّة والأدوية المُضادَّة للدَّرَقِيَّة

Thyroids hormones, antithyroid drugs

dietary iodide الذي يتبعه يُوَدِّكَة التيروزين إلى أحادي يودوتيروزين وثنائي يودو تيروزين؛ يؤدي تقارن اليودوتيروزين إلى تشكيل جزيئات فعالة *active molecules*، هي رباعي يودوتيروزين (T_4 أو L - ثيروكسين) وثلاثي يودوثيروكسين (T_3 أو L - ثيرونين).

تحتزن هذه الهرمونات الدَّرَقِيَّة الفعالة في الغدة ضمن جزيء الغلوبولين الدرقي، المكون الرئيسي داخل الجريب الغرواني *intrafollicular colloid*. تطلق هذه الهرمونات للدوران تبعاً لاسترداد الغراء من قبل الخلايا القمية *apical* وتحلل البروتين. يعدُّ T_4 الهرمون الدرقي الرئيسي في الدوران. يُزال اليود من حوالي 80% من T_4 المطلق في الأنسجة المحيطة ويتحول إلى T_3 الفعال بيولوجياً 30 - 35% وإلى T_3 العكوس العاطل بيولوجياً 45-50%؛ هكذا يشتق معظم T_3 الدوراني من T_4 . كذلك يُزال اليود على نحو كبير في الكبد، مما يؤدي لفقدان نشاطه.

يرتبط كل من T_3 و T_4 في الدم مع بروتينات البلازما على نحو شامل 99.9% (الغلوبولين الرابط للثيروكسين، TBG، وسابق الألبومين *prealbumin* الرابط للثيروكسين، TBPA). ويرتفع تركيز TBG بالإستروجين (كما في ذلك الجرعات المستخدمة في موانع الحمل الفموية)، بالاستعمال المطول لمضادات الذهان، وفي الحمل. ينخفض تركيز TBG بالمعالجة القشرية الكظرية والأندروجينية (الذي يتضمن الستيرويد الابتنائي) ويفقد البروتين في البول في المتلازمة الكلوية *nephrotic syndrome*. يتنافس الفيتونين والسالييلات مع

الملخص

- الهرمونات الدَّرَقِيَّة (ثيروكسين *thyroxine*، ليفوثيروكسين *levothyroxine*، T_4 ، ليوثيرونين *liothyronine* T_3)
- استعمال هرمون الدَّرَقِيَّة: معالجة قصور الدَّرَقِيَّة
- الأدوية المضادة للدَّرَقِيَّة وفراط الدَّرَقِيَّة: ثيونايميد، الأدوية التي تحصر الفعالية الوندبة المستقلة، اليوديد واليود المشع ^{131}I ، تحضير المرضى للجراحة، العاصفة الدَّرَقِيَّة (النوبة)، الجحوظ
- الأدوية التي تسبب قصور الدَّرَقِيَّة غير المرغوب
- الكالسيتونين، راجع الفصل 38

الهَرْمُونَات الدَّرَقِيَّة Thyroid Hormones

إن L - ثيروكسين (T_4 أو رباعي يودو- L - ثيرونين) والليوثيرونين (T_3 أو ثلاثي يودو- L - ثيرونين) هما هَرْمُونَان طبيعيان للغدة الدَّرَقِيَّة. يُعدُّ T_3 الوسيط الرئيسي في التأثير الفيزيولوجي. يرجع T_4 في استعماله العلاجي في هذا الفصل إلى الليفوثيروكسين (*rINN*) بدلاً من الليفوثيروكسين (المستعمل في السابق، راجع الفصل 6).

يستعمل مصطلح "هرمون الدَّرَقِيَّة" للملائمة ليشمل T_4 مع T_3 . يتاح كلا الشكلين للاستعمال الفموي في المعالجة.

الكالسيتونين *Calcitonin*: (راجع الفصل 38)

الفيزيولوجيا والحرائك الدوائية

PHYSIOLOGY AND PHARMACOKINETICS

يتطلب تخليق هرمون الدَّرَقِيَّة أكسدة اليوديد القوتي

(الفدامة cretinism وقصور الدرقية عند البالغين) الناجم عن أي سبب. يكون متطلب البالغين من الهرمون ثابتاً بطريقة مُدهشة، ولا حاجة لتبديل الجرعة طالما وجدت الجرعة المثلى. يجب مراقبة المرضى بفترات سنوية. وثمة حاجة لأن تكون المراقبة أكثر تواتراً عند الأطفال، الذين تزداد حاجتهم خلال النمو. ويجب أن تجرى مراقبة شهرية عند النساء الحوامل بأسلوب شبيه وتزداد المتطلبات بحوالي 50 - 100% من الجرعة الطبيعية من الليفوثيروكسين.

تعد المعالجة المبكرة هامة في قصور الدرقية الوليدي (Crtinism) (5000:1 ولادة) إذ يجب اجتناب العيوب العقلية الدائمة وتكون المعالجة طول العمر.

يتطلب قصور الدرقية الناجم عن قصور النخامية الشامل الإعاضة بالهرمونات القشرية الكظرية إضافة للهرمون الدرقي. يمكن أن يسبب استعمال الليفوثيروكسين منفرداً القصور الكظري الحاد.

تحدد الجرعات الصغيرة من الليفوثيروكسين عند الأشخاص الطبيعيين إنتاج الهرمون النخامي المنبه للدرق (TSH) ولذا تنقص نتاج الهرمون الدرقي بكمية مكافئة equivalent amount.

استعمل الليفوثيروكسين في معالجة الدراق العقيدى اللاسئي nontoxic nodular goiter، الذي يكبت إفراز الهرمون النخامي المنبه للدرق TSH عند هؤلاء المصابين، وأعطيت المعالجة على افراض أن نمو النسيج الدرقي (شبيه بالطبيعي) العقيدى يعتمد على الهرمون النخامي المنبه للدرق TSH. تبقى قيمة المعالجة المديدة بالليفوثيروكسين عند هؤلاء المرضى غير مثبتة، ويؤدي سحب المعالجة لعودة الدراق. يجب عدم استعمال الليفوثيروكسين في معالجة السمنة (راجع السمنة).

معالجة قصور الدرقية Treatment of hypothyroidism

أقراص الليفوثيروكسين Levothyroxine Tabs التي يجب استعمالها تحتوي على ليفوثيروكسين الصوديوم النقي. أما الجرعة الأولية عند المرضى الفتيان بدون وجود المرض القلبي فهي حوالي 50 - 100 ميكروغرام يومياً؛ لكن يجب

الهرمون الدرقي على مقرات الارتباط مع TBG. تتداخل مثل هذه التأثيرات مع التقييم السريري المعتد به لقياس التركيز الإجمالي لهرمون الدرقية لكن إتاحة مقايسة هرمون الدرقية الحر (مُسَبِّ الثيروكسين الحر free thyroxine index) تُحسَب مثل هذه العوامل المعقدة بدرجة جيدة. القيم الطبيعية: T_4 الحر (9 - 25 بيكومول/لتر)، T_3 الحر (3 - 9 بيكومول/لتر).

يحتص T_4 و T_3 من الأمعاء بدرجة جيدة، باستثناء غيبوبة الودمة المخاطية التي تتطلب المعالجة حقناً.

ليفوثيروكسين T_4 (Levothyroxine): تصل الجرعة المفردة إلى التأثير الأعظمي في حوالي 10 أيام (ترتبط مع بروتينات البلازما على نحو شامل وبقوة) وتطرح في خلال ثلاثة أسابيع (العمر النصفى 7 أيام عند الشخص السوي الدرقية، وحوالي 14 يوماً في قصور الدرق، وحوالي 3 أيام بفرط نشاط الدرقية).

ليوثيرونين T_3 (Liothyronine) هو فعول Potent بيولوجياً أكثر بخمس مرات من T_4 ؛ تصل الجرعة المفردة إلى التأثير الأعظمي في حوالي 24 ساعة (ارتباطها ببروتينات البلازما ضعيف) وتطرح في خلال أسبوع واحد (العمر النصفى 2 يوم عند الشخص سوي الدرقية).

الديناميكا الدوائية PHARMACODYNAMICS

يدخل هرمون الدرقية إلى الخلايا المستهدفة للأعضاء، يتحد مع المستقبلات النووية النوعية ويحرض على تبدلات استقلابية مميزة تتضمن:

- تخليق البروتين خلال النمو
- زيادة معدل الاستقلاب وارتفاع استهلاك الأوكسجين.
- زيادة الحساسية للكاتيكولامينات مع تكاثر في مستقبلات بيتا الأدرينية (ذات أهمية خاصة في الجهاز القلبي الوعاني).

الليفوثيروكسين وقصور الدرقية

Levothyroxine for hypothyroidism

إن الاستطباب الرئيسي للليفوثيروكسين هو معالجة العوز

5 - مكروغرام/12 ساعة. يُحتاج أيضاً للهيدروكورتيزون داخل الوريد، إذ قد يرتبط قصور الدرقية مع القصور القشري الكظري.

قصور الدرقية ذوَيْن السُريري Subclinical hypo-thyroidism. ينطبق هذا المصطلح على المرضى الذين يكون لديهم T_4 الحر طبيعياً ولكن يكون TSH مرتفعاً. تتضمن الاستطابات التي يجب مراعاتها لمعالجة هؤلاء المرضى: أعراض قصور الدرقية، حضور الدراق، اكتشاف الأضداد الدرقية أو فرط كولستيرول الدم.

التأثيرات الضائرة Adverse effects هرمون الدرقية تتوازي مع ازدياد معدل الاستقلاب. تعطي أعراض فرط الدرقية وعلاماتها. تتعرض أعراض إقفار عضلة القلب، الرجفان الأذيني، فشل القلب بالمعالجة الشديدة أو تشاهد عند المصابين بمرض القلب الإقفاري الخطير الذين لا يتحملون المعالجة المثلى. يجب إيقاف الليفوثيروكسين عند حدوث ذلك لمدة أسبوع على الأقل ويبدأ ثانية بجرعة منخفضة. يمكن لجرعة مفرطة قليلة عند المرضى فوق عمر الستين أن تؤثر رجفاناً أذينياً.

في الحمل In pregnancy يجب أن تُقيم المصابة بقصور الدرقية؛ بحرص وأن تراقب شهرياً؛ قد تتطلب الحامل زيادة بحوالي 50 - 100% من جرعة الليفوثيروكسين؛ لا يعدّ الإرضاع من الثدي مانعاً للاستعمال وعلى الرغم من ذلك يجب مراقبة حالة الدرقية عند الرضيع.

الأدوية المضادة للدرقية وفرط الدرقية

Antithyroid drugs and hyperthyroidism

تتضمن الأدوية المستعملة في معالجة فرط الدرقية:

- **الثيوناميدات Thionamides** التي تحصر تخليق هرمون الدرقية.
- **اليود Iodine**: اليود المشع الذي يخرب الخلايا الصانعة لهرمون الدرقية، واليوديد الذي يسبب فرطه نقصاً مؤقتاً في إنتاج هرمون الدرقية بآلية غير معروفة (هو ضروري أيضاً لتشكيل الهرمون، ويمكن أن يسبب، كلاهما فرط اليود أو

الوصول لذلك تدريجياً، عند المرضى المصابين بمرض قلبي وعند المسنين أو المصابين بفرط ضغط الدم (لتصغير الاحتطار القلبي الوعائي الناجم عن الزيادة المفاجئة في الطلب الاستقلابي)، يبدأ بحوالي 12.5 - 25 مكروغرام يومياً بالأسابيع 2 - 4، ثم تزداد حوالي 12.5 مكروغرام شهرياً حتى تفرج الأعراض. إن جرعة الإعاضة المعتادة في الحالة الثابتة 75 - 125 مكروغرام عند النساء، وحوالي 100 - 200 مكروغرام عند الرجال كجرعة يومية مفردة، ويكفي ذلك لإنقاص TSH البلازمي إلى تراكيزه الطبيعية (0.3 - 3.5 مكرو وحدة/لتر) الذي يعدّ أفضل مشعر للمعالجة الكافية. أما المرضى الذين يحتاجون لأكثر من تلك الجرعة فربما لم يتناولوا أقراصهم tablets بثبات. لا نصل إلى التأثير الأعظمي إلا بعد حوالي عشرة أيام وينطرح بعد حوالي 2 - 3 أسبوع. يُعد الامتناس شبه تام وأقل تغيراً إذا أخذ الليفوثيروكسين بعيداً عن الطعام.

لم تدرس الأقراص التي تحتوي مزيجاً فيزيولوجياً من الليفوثيروكسين والليوثيرونين. بدرجة كافية لذلك يُحبذ استعمال الليفوثيروكسين وحده.

يميل المصابون بقصور الدرقية لعدم تحمل الأدوية التي تؤخر الاستقلاب عموماً.

أقراص الليوثيرونين Liothyronine Tabs. إن الليوثيرونين هو هرمون الدرقية الفعال الأسرع، تعطي الجرعة المفردة منه تأثيراً أعظمياً خلال 24 ساعة وتطرح خلال 48 - 24 ساعة. لا يستعمل في المعالجة الروتينية لقصور الدرقية بسبب سرعة بدء أثره الذي قد يمرض فشلاً قلبياً. تستعمل أقراص الليوثيرونين رئيساً في غيبوبة الزدمة المخاطية والذهان، كلاهما من الحالات النادرة. يستعمل الليوثيرونين على نحو نوعي خلال سحب الإعاضة بالليفوثيروكسين (المقبول تشخيصياً بتفريس اليود المشع radioiodine scanning) عند المصابين بالسرطانة الدرقية.

يتبع غيبوبة الزدمة المخاطية عوز هرموني إجمالي مطول وتُشكل حالة إسعافية. تُعد المعالجة داخل الوريد إلزامية بسبب اختلال امتصاص الأدوية في هذه الحالة. يعطى الليوثيرونين 20

عوزه، الدُّراق).

الثيوناميدات (مشتقات ثيويوريا) كربيمازول،

ميثيمازول، بروبيل ثيويوراسيل

HIONAMIDES (THIOUREA DERIVATIVES)
CARBIMAZOLE, METHIMAZOLE,
PROPYLTHIOURACIL

طَرَزُ التَّأثير Mode of action

إن الفعل الرئيسي للثيوناميدات هو إنقاص تشكُّل هرمون الدَّرْقِيَّة بتثبيط الأكسدة وتضمينه في الشكل العضوي لليود (يودوتيزون) Organification، وتثبيط تقارن اليودوتيزون لكي يتشكل T_4 و T_3 . ينجم عن هذه الأفعال عوز اليود داخل الدَّرْقِيَّة. قد يتأخر التأثير الأعظمي حتى تنهك exhausted مخازن الهرمون المتاحة (أسابيع، راجع أدناه). تؤدي الجرعة العالية إلى إنقاص تخليق الهرمون وإلى قصور الدَّرْقِيَّة.

الكربيمازول والميثيمازول Carbimazole and methi-

mazole (المُسْتَقْلَب الرئيسي للكربيمازول) (عمره النصفى 6 ساعات) والبروبيل ثيويوراسيل (عمره النصفى 2 ساعة) هي الشائعة الاستعمال، إن العمر النصفى قليل الأهمية هنا لأن الأدوية تتراكم في الدَّرْقِيَّة وتُفَعِّلُ لمدة 30 - 40 ساعة؛ لذلك تكفي جرعة يومية مفردة.

بروبيل ثيويوراسيل Propylthiouracil يختلف عن بقية أعضاء المجموعة بأنه يثبط تحويل T_4 إلى T_3 ، ولكن يستعمل فقط بجرعات عالية في معالجة العاصفة الدَّرْقِيَّة (راجع أدناه).

الجرعات Doses

- كربيمازول، فموياً 40 ميلي غرام إجمالاً/ يوم (أو الميثيمازول 30 ميلي غرام) حتى الوصول للسواء الدرقي euthyroid (عادة 4 - 6 أسابيع)؛ ثم إما تعابير بالانحسار الأولي 10 ميلي غرام كل 4 - 6 أسابيع ("نظام المعايرة titration regimen") حتى الوصول إلى جرعة المُدَاوِمَة 5 - 10 ميلي غرام/ يوم؛ أو يستمر ("نظام إحصار - إعاضة block-replace regimen") 40 ميلي غرام مرة واحدة في اليوم، ويضاف الليفوثيروكسين 75 - 125 مكروغرام/ يوم، مع رصد T_4 الحر وTSH.

- بروبيل ثيويوراسيل، فموياً 600 ميلي غرام إجمالاً/ يوم حتى السوية الدَّرْقِيَّة؛ الجرعة الصائنة 50 - 100 ميلي غرام/ اليوم؛ تستعمل جرعات أعلى (تصل حتى 2.4 غرام/ يوم) بالإعطاء المتواتر في العاصفة الدَّرْقِيَّة.

الاستعمال Use

- ربما لا يكون المريض حَرَوْنًا تماماً على هذه الأدوية. قد ينجم فشل الاستجابة عن عدم أخذ المريض للأقراص أو عن التشخيص الخاطئ. تستعمل الأدوية في فرط الدَّرْقِيَّة كما يلي:
- معالجة رئيسية
- معالجة مساعدة لليود المشع للتحكم بالمرض حتى يحقق التَّشعُّيع تأثيراته¹،
- تحضير المرضى للجراحة.

يلاحظ التحسن السريري خلال 2 - 4 أسابيع، ويجب أن يكون المريض سوي الدَّرْقِيَّة خلال 4 - 6 أسابيع. إن أعراض المريض هي الدليل الأفضل للمعالجة (تناقص النزق والخفقان)، وازدياد القوة وكسب الوزن، وسرعة النبض. لكن تكون الأعراض والعلامات أقل قيمة كدليل إذا تناول المريض مُحَصراً لمستقبل بيتا الأدرينسي، فيعتمد عندئذ على الاختبارات الكيميائية البيولوجية.

تنقص المعالجة المثلى من حجم الغدة، لكن تؤدي المعالجة المفرطة إلى تراكيز هرمونية منخفضة في الدم تُفَعِّلُ نظام الارتجاع feedback النخامي الذي يتضمن إفراز TSH والدُّراق.

التأثيرات الضائرة Adverse reaction

نسب جميع أدوية الثيوناميد آثاراً ضائرة صغيرة وكبيرة، تتضمن القليلة منها الطفح، والشرى، والألم المفصلي، والحمى، والقهم أي قلة الشهية، والغثان، والشذوذ في المذاق وحاسة الشم، وأما الكبيرة منها فتتضمن ندرة الحبيبات وقلة الصفيحات والنخر الكبدي الحاد والالتهاب الكبدي الركودي الصفراوي والمتلازمة الشبيهة بالذئبة والتهاب الأوعية.

¹ قد يسبب استعمال الثيوناميد Thionamide خلال أسبوع قبل المعالجة باليود المشع أو بعده اعتلالاً في الاستجابة للتَّشعُّيع (Velkeniers B et al 1988 Lancet 1:1127) (see Mode of action of thionamides, above).

الدَّرَقِيَّة، فتمت فرصة قليلة لمقرر ثانٍ من الثيونايميد لتحصيل هداة مديدة.

يضمن استعمال الليفوثيروكسين المترافق مع دواء مضاد للدَّرَقِيَّة (نظام الإحصار والإعاضة -block and replace regi-men) استمرار حالة السوية الدَّرَقِيَّة، وينقص من تواتر زيارات العيادة. ولا توجد بينة جيدة بأن اختيار المعالجة أو نظام الإحصار - الإعاضة سوف يؤثر على معدل النكس.

حصار بيتا الأدريني β -Adrenergic Block. ثمة زيادة في حساسية النسيج تجاه الكاتيكولاأمينات في فرط الدَّرَقِيَّة مع ازدياد في عدد مستقبلات بيتا الأدرينية، أو زيادة استجابة المرسال الثاني (مثلاً تخليق أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cAMP داخل الخلايا) تجاه التنبيه. لذا تكون بعض الأعراض المزعة أدرينية. يمكن الحصول على التفريغ السريع بإحصار المستقبلات بيتا الأدرينية (تقرر الجرعة من خلال سرعة القلب) مع ذلك لا تُحصر جميع التأثيرات الاستقلابية للهرمون كما في تأثيرها على عضل القلب، ولا يحدث تبدل في معدل الاستقلاب الأساسي. لذا يجب عدم استعمالها كمعالجة وحيدة باستثناء التسمم الدرقي الخفيف لأجل التحضير للمعالجة باليود المشع، يجب أن تستمر عند هؤلاء المرضى حتى يظهر أثر اليود المشع. لا تبدل من مساق المرض، ولا من الاختبارات الكيميائية الحيوية لوظيفة الدَّرَقِيَّة. إن أي تأثير على فعل الهرمون الدرقي على الأنسجة المحيطة غير هام سريرياً. يُرغب باختيار الدواء غير الانتقائي nonselective لمستقبلات β_1 β_2 وذو التأثير الناهض الجزئي الناقص lacks partial agonist effect (مثل البروبرانولول 80 propranolol 20 - ميلي غرام كل 6 - 8 ساعات، أو التيمولول 5 timolol ميلي غرام مرة واحدة يومياً). يجب ملاحظة موانع الاستعمال المعتادة لحصار بيتا (راجع الفصل 23)، لا سيما الربو.

اليود (اليوديد واليود المشع)

IODINE (IODIDE AND RADIOACTIVE IODINE)

يمتص اليوديد من الأمعاء جيداً، يتوزع مثل توزع الكلوريد في الجسم ويفرغ بسرعة من الكلية. يمتص انتقائياً

تحدث الاضطرابات الدموية على نحو شائع ($> 10000/3$ مريض في السنة) في الشهرين الأولين من المعالجة. يجب القيام بالعدّ الروتينسي للكريات البيض لكشف اعتلال الدم قبل تطور الأعراض؛ لكن قد تكون ندرة المحببات حادة بحيث لا يقوم العدّ بالتحذير. يجب أن يُنصح المرضى بإيقاف الدواء، وينبغي القيام بعدّ الكريات البيض إذا تطورت أعراض التهاب الحلق، الحمى، التكدّم أو التقرحات الفموية. يستقصى ما يوحى بفقر الدم. قد تحدث أرجية متصالبة بين الأدوية أحياناً، لكن يجب أن نفترض بأنها ندرة محببات. تتضمن معالجة ندرة المحببات سحب الدواء، قبول المريض في المشفى، وإعطاء مضاد الميكروبات الواسعة الطيف بالإضافة إلى إعطاء العامل المُنبّه لِمُسْتَعْمَرَةِ المُحِبِّبَات granulocyte colony stimulating factor (عندما يكون متاحاً).

الحمل Pregnancy. إذا كانت المرأة الحامل مصابة بفرط الدَّرَقِيَّة ($1000/2$ من الحوامل) فيجب أن تعالج بأقل مقدار ممكن من هذه الأدوية بسبب عبورها للمشيمة؛ تُحدث المعالجة المفرطة دُراق جنيني fetal goitre. قد تفضل الجراحة في الأثلوث الثاني من الحمل عن استمرار المعالجة الدوائية. يعدّ البروبيل ثيويوراسيل دواء الاختيار للمعالجة خلال فترة الإرضاع من الثدي، بسبب مروره القليل إلى لبن الثدي.

ضبط المعالجة بالأدوية المضادة للدرق

CONTROL OF ANTITHYROID DRUG THERAPY

إن الغاية من هذه المعالجة الدوائية مكافحة فرط الدَّرَقِيَّة حتى الوصول لهداة طبيعية natural remission، أمّا مدة المعالجة التي تقلل معدل النكس relapse فهي مثار للجدل، وينصح عموماً بالمعالجة لمدة 12 - 18 شهراً قبل السحب الروتينسي للدواء. تكون المعالجة الأطول (24 شهراً على أقل تقدير) معتادة عند الفتیان المصابين بدراق وعائي كبير، بسبب اختطار النكس العالي. يدخل أغلب المرضى في هداة، لكن سوف ينكس بعضهم خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد سحب المعالجة. يبقى تقريباً 30 - 40% من المرضى بحالة السواء الدرقي Euthyroid لعشر سنوات لاحقة. إذا نكس فرط

تلازم الدرقية thyroid adapts. تستعمل جرعة شبيهة لثلاثة أيام لتغطي إعطاء بعض مركبات اليود I^{123} ، I^{131} التي تحتوي بعض النظائر isotopes، مثل ميتا يودوبنزيل غواندين (MIBG) (راجع الفصل 23).

تزيد المعالجة باليود من مخازن اليوديد في الدرقية، التي تؤخر الاستجابة للثيونايميدات. قد يضاف اليوديد وقائياً (جزء واحد من مئة ألف جزء) إلى الملح أو الماء أو الحبز عندما يكون الدراق متوطناً endemic.

يُحقن الزيت اليودي عضلياً كل 3 - 5 سنوات في المجتمعات المحرومة اقتصادياً كطريقة اتقائية؛ تعطي على نحو مبكر للنساء بدرجة كافية، يقي هذا من الفدامة المتوطنة endemic cretinism؛ لكن يحدث أحياناً فرط الدرقية (راجع الورم الغدي المستقل).

كمطهر antiseptic يستعمل على الجلد، يستعمل البوفيدون اليودي Povidone-iodine (مركب من اليود مع حامل ذي إطلاق مستمر، البوفيدون، أو بولي فينيل-بيروليدين). يمكن أن يطبق بأسلوب متكرر ويستعمل كمنظف جراحي.

الإفرازات القصبية Bronchial secretions. يتركز اليوديد في الإفرازات اللعابية والقصبية. يفعل كطارد للبلغم (راجع السعال، الفصل 27).

المركبات العضوية Organic Compounds تستعمل المركبات العضوية التي تحتوي اليود في أوساط التباين في علم الأشعة. لا بد من سؤال المرضى إن كان لديهم أرجية لليود قبل استعماله. يجب أن تعطى جرعة اختبار داخل الوريد قبل نصف ساعة من إعطاء كامل الجرعة داخل الوريد، عند وجود تاريخ لأي أرجية. مع ذلك، يحدث التأق الوخيم وحتى الموت كل سنة في أقسام الأشعة المكتظة. وقد حل محل أوساط التباين التي تحتوي على اليود مستحضرات غير أيونية² nonionic preparations.

² إن تكلفة المستحضرات الحديثة تقريباً ثلاثة أضعاف تكلفة الاستقصاءات التشخيصية التي تتطلب أوساط التباين contrast media. مع معدل

ويتركز (حوالي $25 \times$) في الغدة الدرقية، لكن أكبر من ذلك في فرط الدرقية وبدرجة أقل في قصور الدرقية. ينقص عوز اليوديد من مقدار إنتاج هرمون الدرقية، الذي ينبه إفراز TSH النخامية. تكون النتيجة حدوث فرط التنسج hyperplasia وازدياد وعائية vascularity الغدة، فينجم عنها تشكل الدراق goitre.

التأثيرات Effects

تعد تأثيرات اليوديد معقدة وتتعلق بالجرعة والحالة الدرقية للشخص.

عند المصابين بفرط نشاط الدرقية In hyperthyroid قد يعزز الفرط المعتدل من اليود إنتاج الهرمون ويوفر وقوداً fuel لتخليق الهرمون. لكن يبطئ الفرط الكبير إطلاق الهرمون ويعزز تخزينه وأوب involution الغدة، مما يجعل الغدة أكثر قوة وأقل وعائية وتكون الجراحة أسهل. يكون هذا التأثير عابراً وآليته غير محددة.

الأشخاص ذوي السواء الدرقي euthyroid مع درقية طبيعية، قد يسبب فرط اليوديد من أي مصدر الدراق (مع فرط نشاط الدرق أو بدونه) مثل استعمال أدوية السعال التي تحتوي اليوديد، وسائط التباين الشعاعي التي تحتوي اليود، الأميودارون، أكلة بالطحلب البحري seaweed eaters.

يصبح الشخص السوي الدرقي المصاب بورم غدي مُستقل autonomous adenoma (عقيدة ساخنة) مصاباً بفرط نشاط الدرقية إذا أعطي اليود.

الاستعمالات Uses

يُستعمل اليوديد (جرعة كبيرة) في العاصفة الدرقية (النوبة) وفي التحضير لاستئصال الدرقية لأنه ينفع المريض بإنقاص إطلاق الهرمون وجعل الجراحة أسهل وأكثر سلامة (أعلاه).

يوديد البوتاسيوم Potassium iodide بجرعات 60 ميلي غرام فمويّاً كل 8 ساعات (الفترة الأطول تسمح بالإفلات من تأثير اليوديد) يُنتج بعض التأثير خلال 1 - 2 يوم، وأعظمياً بعد 10 - 14 يوماً، يحدث بعد ذلك الحدار المنفعة بسبب

التفاعلات الضائرة Adverse reactions

يختلف المرضى جداً في تحملهم لليود؛ إذ يكون بعضهم غير متحملين أو أرجحين لكل من الشكل الفموي والشكل الذي يوضع على الجلد.

أعراض التسمُّم باليود Symptoms of iodism تتضمن: المذاق المعدني، الإلحاح المفرط مع الغدد اللعابية المؤلمة، وغثيث العينين running eyes والأنف، التهاب الحلق والحنجرة، السعال المنتج، الإسهال، والأطفاح المختلفة التي تحاكي الحمى chicken - pox. يمكن أن يُعزز انطراح اليود بتحريض الإدرار البولي الملحي.

يمكن أن يحدث الدُّراق بالاستعمال المطول لطارد البلغم الذي يحتوي اليوديد عند المصابين بالربو والتهاب القصبات، يجب أن تكون مثل هذه المعالجة متقطعة، إن استعملت بالأصل.

يسبب التطبيق الموضعي للمطهرات التي تحتوي اليود عند الولدان neonates قصور الدرقية، وسوف يخدم مدخول اليود في النظام الغذائي الطبيعي قبط الدرقية لليود المشع المعطى بسبب تنافس كلا الشكليين.

تتداخل المداواة والعوامل التشخيصية الشعاعية الذوابة بالماء في حالة النظام الغذائي، مما يوقف الوظيفة الدرقية مدة 4 - 2 أسابيع بعد إيقاف المصدر، لكن قد تدوم مع العوامل المستعملة من أجل تصوير المرارة مدة ستة أشهر أو أكثر (ارتباط نسبي).

اليود المشع (I¹³¹) RADIOIODINE

يعالج I¹³¹ من قبل الجسم تماماً مثل النظائر غير المشعة العادية، حيث يتركز عندما يبلغ في الغدة الدرقية. يصدر إشعاع بيتا β radiation على نحو رئيسي 90%، الذي ينفذ فقط إلى 0.5 ميلي متر من النسيج وهذا يسمح بالحصول على التأثيرات العلاجية على الدرقية بدون ضرر النسي المحيطية ولاسيما الدريقات parathyroids. كذلك يصدر بعض أشعة

الإماتة تقريباً $\frac{1}{50,000}$ عند المرضى الذين يتلقون الأدوية القديمة، تواجه المستشفيات معادلة التكلفة - المنفعة cost-benefit equation باهتمام.

غاما gamma rays الأكثر نفوذية ويمكن كشفها بالعداد الإشعاعي Radio counter. العمر النصف الفيزيائي لليود المشع I¹³¹ حوالي 8 أيام.

ويُجَبَد I¹³¹ في المعالجة الأولية لفرط الدرقية الناجم عن داء غريفز في أمريكا الشمالية. يمنع استعماله عند الأطفال والحوامل أو المرضعات من النساء، ويمكن أن يحرض الاعتلال العيني أو يسيء له. يستخدم بالتوليف مع الجراحة في بعض حالات سرطانة الدرقية، ولاسيما هؤلاء المصابين بنقائل ذات تمايز كاف لالتقاط اليود انتقائياً.

قد يشعر بالتأثيرات النافعة للجرعة المفردة في شهر واحد في فرط الدرقية، ويجب أن يراجع المرضى في خلال ستة أسابيع لمراقبة بدء قصور الدرقية. قد يدوم التأثير الأعظمي لليود المشع ثلاثة أشهر. قد يُحتاج في الحالات الوخيمة، لحصار مستقبلية بيتا الأدرينية ولدواء مضاد الدرقية (راجع الحاشية 1) لجعل المريض مرتاحاً خلال الانتظار؛ ويمكن حدوث ذلك عندما يستعمل اليود المشع لمعالجة المرضى المصابين بالتسمم الدرقي الناكس. يسبب التهاب الدرقية الإشعاعي النادر جداً إطلاقاً مفرطاً للهرمون وعاصفة درقية. قد يحتاج أحياناً لجرعات متكررة.

تشبه التأثيرات الضائرة لليود المشع التسمُّم باليود iodism السابق الذكر. يجب في حال حدوث جرعة مفرطة غير مقصودة، يجب إعطاء جرعات كبيرة من يوديد البوتاسيوم أو يوديد الصوديوم لمنافسة قبط uptake اليود المشع من قبل الدرقية وتسريع الإفراغ بزيادة قلب turnover اليوديد (زيادة مدخول السوائل والمدر البولي كمساعد).

يمتاز اليود المشع بأن المعالجة به بسيطة ولا يرجح حدوث وفيات مباشرة ولكنه بطيء الفعل ويصعب تقرير الجرعة التي تجعل المريض سوي الدرقية.

يصبح حوالي 20% من المرضى بعد السنة الأولى من المعالجة بحالة السواء الدرقي. يصبح بعد ذلك حوالي 5% مصابين بقصور الدرقية سنوياً، ربما لأن قدرة الخلايا الدرقية على الانقسام تلغى بصفة دائمة وبذلك يتوقف التجديد الخلوي renewal ceases. لذا يجب متابعة المرضى بعد المعالجة

مقبول الانجاز يجعلهم بحالة السواء الدرقي بأحد الأدوية المذكورة سابقاً مع مُحصر لمستقبل بيتا الأدرينية من أجل راحة المريض (راجع ما سبق) والمأمونية³ safety، يضاف اليوديد لمدة 7 - 10 أيام قبل العملية (ليس مباشرة) لإنقاص نوعية vascularity الغدة غير المناسبة للجراحة.

يُحضر المرضى في الحالات الاسعافية، مُحصر مستقبل بيتا الأدرينية (مثل البروبرانولول كل ست ساعات مع معايرة الجرعة للتخلص من تسرع القلب) لمدة 4 أيام. يستمر ذلك خلال العملية وبعدها لمدة 7 - 10 أيام يجب أن يعطى أيضاً اليوديد كما سبق ذكره. أما الاختلاف الهام في الطريقة الثانية

اختيار المعالجة في فرط الدرقية

ثمة ثلاثة خطوط معالجة، لكل منها بعض الميزات والمساوئ:

- الأدوية المضادة للدرقية
- اليود المشع
- الجراحة، بعد التحضير كما يلي.

الأدوية المضادة للدرقية تفضل عموماً شريطة أن يكون الذراق صغيراً ومنتشراً. تفضل المعالجة الجراحية عندما يكون الذراق عقيدياً وكبيراً بدرجة كافية ليكون مسدداً للشكوى وفي النكس عندما تسحب المعالجة الدوائية (تكون العقيدات مستقلة). لا تنقص هذه الأدوية حجم الدرقية؛ قد تستعمل عند الحامل.

اليود المشع يستعمل على نحو شائع الآن عند المرضى البالغين في كل الأعمار؛ لكن ليس عند الحامل. إذ يصيب كلاً من الذراق المنتشر والعقدي. يصبح الذراق أصغر. يكون الرصد اللاحق لقصور الدرقية أساسياً. تلائم هذه المعالجة أيضاً فرط الدرقية الناجم عن ورم غدي مفرد مفرط الوظيفة (عقيدة ساخنة)، وقد تستعمل الجرعات العالية عندما تكون بقية وظيفة الغدة مكونة بالعملية التنظيمية للارتجاع السليبي المؤلف.

الجراحة تُعد الخيار الثاني للتسمم الدرقي thyrotoxicosis. قد تستطب في حال وجود انسداد في أوردة العنق أو الرغامى أو عندما يعتقد حدوثها في المستقبل، أو إذا كانت الدرقية تحتوي عقيدة غير محددة الطبيعة، أو عند الفتيان المصابين بتسمم درقية ناكس، فإن الجراحة هي الأفضل.

باليود المشع، ويحتاج معظمهم للمعالجة من أجل قصور الدرقية في النهاية. ولما كانت مثل هذه المتابعة لسنوات قد تفشل ولأن بدء قصور الدرقية قد يكون مخاتلاً insidious ولا يسهل تمييزه، لذلك يتعمد الأطباء إلى جعل المرضى قاصري الدرقية بالجرعة الأولى ويتفهمهم على استعمال المعالجة بالإعاضة التي تكون مأمونة وذات فعالية.

الاختطار Risks

تخلصت الخبرة الطبية من الخوف بأن اليود المشع يسبب سرطانة الدرقية، مما أدى لاستعماله عند المرضى في جميع الأعمار. ولكن جددت كارثة شيرنوبيل Chernobyl disaster الاهتمام حول تعرض الأطفال للخطر وسوف يكون من الحكمة ثانية تقييد المعالجة باليود المشع للبالغين. يجب أن لا تعالج النساء الحوامل باليود المشع بسبب عبوره المشيمة. ثمة اختطار نظري من التأثير المشوه لذا ينبغي للمريضات ألا ينجبن لمدة 12 شهراً بعد المعالجة.

تستعمل الجرعات الكبيرة من اليود المشع من أجل سرطانة الدرقية أكثر من استعمالها لفرط الدرقية، ويزداد وقوع الايضاض الدموي المتأخر عند هؤلاء المرضى. تتطلب معالجة سرطانة الدرقية تخصصاً عالياً.

الاختبارات Tests

يمكن استعمال قبط اليود المشع لاختبار وظيفة الدرقية، على الرغم من اعتياد استعمال التكنيشيوم (العنصر التاسع والتسعون) Technethium، قد يستعمل التفرس Scanning لتحديد العقيدات nodules المفردة، ومن أجل التشخيص التفريقي لداء غريفز Graves عن التهابات الدرقية الأقل شيوعاً (مثل التهاب الدرقية المنسوب لـ كورفان de Quervain's thyroiditis). قد تسبب الحالة الأخيرة إطلاق الهرمون الدرقي الناجم عن ضرر الخلية الجريبية ملامح سريرية وكيميائية بيولوجية لفرط الدرقية، ولكن تنقص من قبط ¹³¹I.

التحضير للجراحة

PREPARATION FOR SURGERY

قد يكون تحضير المصابين بفرط نشاط الدرقية للجراحة

³ يجب ألا تجري العملية لأي مريض يكون نبضة أثناء الراحة 90/دقيقة أو أعلى، ويجب عدم إغفال أو حذف أي جرعة من مُحصر مُستقبل بيتا الأدريني بما فيها الجرعة الهامة التالية للجراحة. Toft A D et al 1978

فهو كون الغدة أصغر وسهلة التفتت، على الرغم من بقاء أنسجة المريض مفرطة الدرقية، وهي أساسية لتفادي نوبة فرط الدرقية أو العاصفة الدرقية، ويتابع بمحصر للمستقبل الأدرينية كما ذكر قبل قليل دون إهمال أي جرعة مفردة من البروبرانولول كل ستة ساعات.

العاصفة الدرقية Thyroid storm

إن النوبة، أو العاصفة الدرقية، حالة إسعافية مهددة للحياة تنجم عن تحرير كميات كبيرة من الهرمون إلى الدوران. قلما تحدث العاصفة الجراحية بالطرق العصرية لتحضير المصابين بفرط نشاط الدرقية للجراحة. وقد تحدث العاصفة الدرقية الطبية عند المرضى الذين لم يعالجوا أو عولجوا على نحو غير تام. قد تؤرث precipitated العاصفة الدرقية بالعدوى، الرضخ، الإسعافات الجراحية، العمليات، التهاب الدرقية الإشعاعي، تسمم الدم الحُملي أو المخاضى parturition. لابد من المعالجة الإسعافية للحفاظ على الحياة.

يجب إعطاء البروبرانولول مباشرة (داخل الوريد ببطء، 1 ميلي غرام/دقيقة حتى 10 ميلي غرام أعظمية، في الحالات الوخيمة، يُسبق بالأتروبين 1 - 2 ميلي غرام داخل الوريد للوقاية من بقاء القلب المفرط). يتطلب ذلك أيضاً إعطاء جرعات عالية من عامل مضاد للدرقية، ويفضل البروبيل ثيويوراسيل 300 - 400 ميلي غرام/4 ساعات، ويدخل أنبوب أنفي معدي أو بالمستقيم. يستعمل اليوديد لتثبيط أي إطلاق هرموني من الغدة (600 ميلي غرام - 1 غرام يوديد فمويًا في 24 ساعة الأولى) (راجع يوديد البوتاسيوم). تعطى جرعات كبيرة من المركبات القشرية الكظرية مثل الديكساميثازون 2 ميلي غرام كل 6 ساعات لتثبيط إطلاق الهرمون الدرقي من الغدة ولتثبيط تحويل T_4 المحيطي إلى T_3 . قد تعالج الاضطرابات النفسية بالكلوبرومازين؛ ويعالج فرط الحرارة بالتبريد والأسبرين ويعالج فشل القلب بالطريق الاعتيادي.

جحوظ فرط الدرقية

Exophthalmos of hyperthyroidism

قد يتعلق السبب بالغلوبولين المناعي الذي يهاجم عضلات العين الخارجية والنسيج خلف المقلة. لا تساعد هنا الأدوية

المضادة للدرقية. ولا يكون إفراز TSH مسؤولاً (يكون مرتفعاً في فشل الغدة الدرقية الأولى ويكون الجحوظ هنا نادراً). يجب جعل المريض سوي الدرقية. تنهقر الحالات الخفيفة والمتوسطة تلقائياً. تفيد الدموع الاصطناعية (Hypromellose) عندما تكون الدموع الطبيعية والغمز blinking غير كافيين لصيانة تزيق القرنية. قد تساعد الجرعات المجموعية العالية، في بعض الحالات الوخيمة، من البريدنيزولون وحده أو بتوليفة مع كابت مناعة آخر (أزوثيوبرين Azothioprine). يمكن تحصيل تنهقر سريع للاعتلال العيني باستعمال مقرر من الإشعاع الحجاجي المنخفض الجرعة، وقد يأخذ ذلك مكان المعالجة الكابتة للمناعة. لابد في الحالات الإسعافية من تخفيف الضغط الحجاجي orbital بالجراحة.

معالجة فرط الدرقية دون السريري

Treatment of subclinical hypothyroidism

يستخدم هذا المصطلح أحياناً عند المرضى الذين يكون لديهم عيار T_4 و T_3 في البلازما طبيعياً ولكن مستويات TSH تكون غير قابلة للكشف. قد يترقى بعض هؤلاء المرضى إلى فرط الدرقية، مع ازدياد الرجفان الأذيني وتخلل العظم عند المسنين. يرجح ذلك أكثر عند المصابين بالذراق العقيدي. أما المعالجة فغير ضرورية فيما تبقى ولكن يجب القيام باختبار وظيفة الدرقية كل ستة أشهر.

الأدوية المسببة لقصور الدرقية

Drugs that cause hypothyroidism

إضافة للأدوية المستعملة من أجل تأثيراتها المضادة للدرقية، يمكن أن تسبب المواد التالية قصور الدرقية وهي: الليثيوم (لمعالجة الهوس/ الاكتئاب)، الأميودارون (مضاد لاضطراب النظم القلبي)، حمض الباراميتو ساليكسيليك PAS (لمعالجة السل)، الفينيل بوتازون (مضاد الرثية)، اليوديد (سبق ذكره)، أملاح الكوبالت (لمعالجة فقر الدم)، الريزورسينول Resorcinol (لمعالجة قرحات الساق)، تراجع هذه التأثيرات عموماً وهي قابلة للعكس بعد سحب الدواء.

بالستيرويدات وكابتات المناعة أو جرعة منخفضة من المعالجة الشمامسة. يمكن أن يتطلب الجرح إجراء إضافية مُلحة لتخفيف الضغط.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

- Cooper D S 2001 Subclinical hypothyroidism New England Journal of Medicine 345: 260-265
- Dayan C M 2001 Interpretation of thyroid function tests. Lancet 2001: 619-624
- Franklyn J A et al 1990 Thyroxine replacement treatment and osteoporosis. British Medical Journal 300: 693-694
- Lazarus J H 1997 Hyperthyroidism. Lancet 349: 339-343
- Lindsay R S, Toft A D 1997 Hypothyroidism. Lancet 349: 413-417
- Mandel S J et al 1990 Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. New England Journal of Medicine 323: 91-96
- Mazzaferri E L 1993 Management of a solitary thyroid nodule. New England Journal of Medicine 328: 553-559
- Pashke R, Ludgate M 1997 The thyrotropin receptor in thyroid diseases. New England Journal of Medicine 337: 1675-1681
- Surks M I, Sievert R 1995 Drug therapy: drugs and thyroid function. New England Journal of Medicine 333: 1688-1694
- Toft A D 1994 Thyroxine therapy. New England Journal of Medicine 331: 174-180
- Toft A D 2001 Subclinical hyperthyroidism. New England Journal of Medicine 345: 512-516
- Weetman A P 2000 Medical Progress: Graves' Disease. New England Journal of Medicine 343: 1236-1248

Miscellaneous (متفرقات)

Treatment of thyroiditis الدرقيّة

(التهاب الدرقيّة المنسوب لهاشيموتو hashimoto، التهاب الدرقيّة المنسوب لـ Quervanin). حيث يكون فرط الدرقيّة من ملاحظه، يُعالج بدواء محصر للمستقبل بيتا الأدرينية. يجب عدم استعمال الأدوية المضادة للدرقيّة. عندما يحدث قصور الدرقيّة فإن المعالجة تكون بإعاضة الهرمون الدرقي thyroid hormone replacement.

الكالسيونين Calcitonin: راجع الفصل 38.

الملخص

- يمكن أن يتسبب مرض المناعة الذاتية في الدرقيّة بفرط إنتاج هرمون الدرقيّة أو نقصه.
- يعالج قصور الدرقيّة بسهولة بإعطاء الليفوثيروكسين 50 - 200 ميكروغرام فموياً كل يوم. يحتاج هذا للاستمرار لمدة غير معينة.
- إن معالجة فرط الدرقيّة الناجم عن داء غريفز Graves إما لمدة 12 شهر مع الكريمازول أو البروبيل ثيويوراسيل أو بتشخيص مفرد بواسطة اليود المشع ¹³¹I. ليس لهذه الأدوية أي مكان عند حوالي 5 - 10% من المصابين بتسمم الدرقيّة الناجم عن ورم غدي سمي أو التهاب الدرقيّة دون الحاد.
- إن التاريخ الطبيعي لداء غريفز هو تناوب الهدأة والنكس. قد يحدث ترقى قصور الدرقيّة ولاسيما بعد المعالجة بوساطة ¹³¹I. يجب متابعة هؤلاء المرضى باستمرار. قد يتطلبوا معالجة بالإعاضة بالهرمون الدرقي.
- يجب معالجة الأشكال الوخيمة من المرض العيني الدرقي

الهرمونات الوطائية، النخامية والجينية

Hypothalamic, pituitary and sex hormones

الممكن تخليق الهرمونات نفسها¹ وكذلك أيضاً مضاهاتها analogues ومناهضاتها antagonists. تزايدت لذلك إتاحة المواد المختلفة في انتقائيتها ومدة فعلها، وفعاليتها بطرق الإعطاء المختلفة.

يمكن أن تستعمل هذه الهرمونات، المضاهات (ناهضات agonists) والمناهضات في:

- تحليل الكمال الوظيفي functional integrity لأجهزة الضبط الصاوية
- الإعاضة الهرمونية في حالات العوز
- تعديل الخلل الوظيفي في الأجهزة الصاوية
- تبديل الوظيفة الطبيعية عندما تكون غير ملائمة، مثل منع الحمل.

يستمر نطاق اختصاص الغدد الصم بالازدياد بالمقدار والتعقيد وسوف يُعرض هنا فقط المخطط التمهيدي الملائم.

الهرمونات الوطائية والنخامية

Hypothalamic and pituitary hormones

الوطاء Hypothalamus: الهرمونات المطلقة للهرمون، الهرمونات المثبطة لإطلاق الهرمون، الغونادوريلين.

النخامية الأمامية Anterior pituitary: هرمون النمو،

الملخص

- الهرمونات الوطائية والنخامية (الأمامية والخلفية)
- الهرمونات الجنسية ومناهضاتها الأندروجينات
- مضادات الأندروجين
- الستيرويدات الابتنائية
- الإستروجينات
- مضادات الإستروجينات.
- البروجسترون والبروجستوجينات
- مضادات البروجسترون
- الدانازول
- تنظيم الخصوبة
- العقم
- منع الحمل بالأدوية والهرمونات
- تطوير مانعات حمل جديدة
- الاضطرابات الحوضية
- عضل الرحم
- الإرغوت ومشتقاته
- الأوكسينوسين
- مرخيات الرحم
- البروستاغلاندينات
- الهرمونات، مضاهات ومناهضات

عندما حُدِّدت البنية الطبيعية للهرمونات، الموضعية أو المجموعية (بما فيها الهرمونات المطلقة للهرمون)، أصبح من

¹ يمكن تخليق الهرمونات مباشرة في المختبر الكيميائي أو بغرز الجينات (المورثات) القدية داسل المكروبات مثل الإشريكية القولونية بحسب تكنولوجيا الدنا DNA المأشوب.

الهرمونات الموجهة للغدد التناسلية، الموجهة القشرية، الموجهة الدرقية.

النخامية الخلفية Posterior pituitary: الفازوبرسين، الأوكسيتوسين.

الوطاء والنخامية الأمامية

Hypothalamus and anterior pituitary

تعد بعض العوامل ذات توافر تجاري مُقيّد restricted. إن العمر النصفى للهرمونات العديدة الببتيد والبروتينية السكرية للدرجة أدناه يتراوح بين 5 - 30 دقيقة؛ تُهضم إذا ما ابتلعت.

الهرمون المطلق لموجهة القشرة، الكورتيكوليبين Corti-cotrophin releasing hormone (CRH), corticoliberin

هو عديد ببتيد وطيائي له استعمال تشخيصي. يزيد من إفراز ACTH في داء كوشينغ الثانوي بسبب ورم غدي نخامي مفرز لهرمون ACTH. ليس لهذا الهرمون استعمالات علاجية.

الموجهة القشرية، الهرمون الموجه لقشر الكظر Corti-cotrophin, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (راجع الفصل 34).

الهرمون المطلق للموجهة الدرقية، بروتيريلين Thyro-trophin releasing hormone (TRH) protirelin هو ثلاثي الببتيد يتكون في الوطاء ويتحكم بتركيز T_4 و T_3 البلازمي الحر. جرى تخليقه واستعماله في التشخيص لاختبار قدرة النخامية على إطلاق الهرمون المنبه الدريقي (TSH)، أي لتقرير ما إذا كان قصور الدرقية ناجماً عن فشل الغدة الدرقية الأولى أو الثانوي لمرض بالغدة النخامية أو بسبب آفة في الوطاء. يمتلك TRH فاعلية كعامل مطلق للبرولاكتين أيضاً.

الهرمون المنبه للدرق (TSH) الموجهة الدرقية Thyroid stimulating hormone (TSH) thyrotrophin هو بروتين سكري يتشكل في النخامية الأمامية، يضبط تخليق الهرمون الدريقي وإطلاقه من الغدة، ويضبط أيضاً قبط اليوديد. تقوم الهرمونات الدرقية بفعل الارتجاع السلبي على كل من TRH المفرز من الوطاء وعلى TSH المفرز من النخامية.

تسبب الأدوية المضادة للدرق من خلال إنقاصها إنتاج الهرمون الدريقي، ازدياد تشكّل TSH الذي يعدّ السبب في ضخامة الدرق الذي يحدث أحياناً خلال المعالجة بدواء مضاد للدرقية. ينظم كل من الهرمون المطلق لهرمون النمو (GHRH) والسوماتوستاتين إفراز هرمون النمو.

السيرموريلين Sermorelin هو مضاهي للهرمون المطلق لهرمون النمو الوطيائي (سوماتوريلين Somatostatin); يستعمل في الاختبار التشخيصي لإفراز هرمون النمو من النخامية.

سوماتوستاتين، الهرمون المثبط لإطلاق هرمون النمو Somatostatin, growth hormone release inhibiting hormone يوجد أيضاً في أجزاء أخرى من الدماغ بالإضافة للوطاء، وفي بعض الأنسجة المحيطة مثل البنكرياس، المعدة. بالإضافة إلى فعله الذي يدل عليه اسمه فهو يثبط إفراز الموجهة الدرقية، الأنسولين، الغاسترين والسيروتونين.

أوكترينوتيد Octreotide هو مضاهي تخليقي للسوماتوستاتين يمتلك فعلاً أطول (العمر النصفى 1.5 ساعة). لانكروتيد Lancreotide أطول فعلاً، ويعطى فقط مرتين شهرياً. تتضمن استعمالاته معالجة العرطلة (ضخامة النهايات)، الأورام السرطانية (المفرزة للسيروتونين) وأورام أخرى نادرة في السبيل الهضمي. يستعمل الأوكترينوتيد دون ترخيص لإنهاء نزوف الدوالي (راجع الفصل 33). يستعمل السوماتوستاتين الموسوم شعاعياً radiolabelled لتحديد النقايل من الأورام العصبية الصماوية التي غالباً ما تحمل مستقبلات للسوماتوستاتين.

الموجهة الجسدية، هرمون النمو (جينوتروپين، هيوماتروب) Somatotropin, growth hormone (Genotropin Human tropin): هو شكل مخلق بيولوجياً (191 حمضاً أمينياً) من هرمون النمو المحضر بطريقة الدنا DNA الماشوب تكنولوجياً، مثل سوماتريم Somatrem. كان هرمون النمو الطبيعي يستحصل من جثث الموتى، لم يعد ذلك مستعملاً بسبب اختطار انتقال داء كروتزفيلد-ياكوب (الاغتلال الدماغى الفيروسي الإسفنجي) Creutzfeldt-Jakob disease، هو

Gonadorelin: gonadotrophin releasing hormone

(GnRH) يُطلق الغونادوريلين الهرمون الملوتن (LH) والهرمون المنبه للحريب (FSH). ويختصر LH-FSH-RH كاملاً ولكنه يمثل LH-RH، أو GnRH. يستعمل في تقييم وظيفة الغدة النخامية. يُحرض إعطاؤه النبضي المُتقطع intermittent pulsatile على إفراز مُوجَّه الغُدَّة النَّاسِيَّة (LH و FSH) ويستعمل في معالجة العقم. ولكن يحرض استعماله المستمر على تَسْرُع المُقاوَمَة tachyphylaxis الناجمة عن التنظيم النازل down regulation للمُستَقْبَلَات؛ فينقص مثلاً من إطلاق مُوجَّه الغُدَّة النَّاسِيَّة والإفرازات الغُدَّة النَّاسِيَّة. تستعمل المُضاهئات المديدة المفعول مثل البوزيريلين buserelin، الغوسيريلين goserelin، النافاريلين nafarelin، deslorelin وليوبروريلين Leuprorelin لكبت إفراز الأندروجين في حال سرطانة البروستاتة. تتضمن الاستعمالات الأخرى اتباع بطانة الرحم edometriosis، البلوغ المبكر ومنع الحمل. تعطى جميع هذه الأدوية عن طريق الحقن العضلي أو داخل الأنف. يجب أن تستعمل من قبل اختصاصي علم الغُدَّة الصم، اختصاصي الأورام أو أطباء الأمراض النسائية.

الهرمون المنبه للحريب (FSH) Follicle stimulating hormone ينبه تطور البيوض والنطاف. يحضَّر من أُبوال النساء ما بعد الإياس؛ أما المينوتروبين menotrophin (بيرغونال Pergonal) فيحتوي أيضاً كمية قليلة من الهرمون الملوتن (LH)، وإن اليوروفوليتروفين (urofollitrophin) (Metrodin) هو فقط FSH. يستعمل عند الإناث والذكور المصابين بالعقم الناجم عن قصور النخامية.

مُوجَّه الغُدَّة النَّاسِيَّة المشيمائية (مُوجَّه الغُدَّة النَّاسِيَّة المشيمائية البشرية) Chorionic gonadotrophin (human chorionic gonadotrophin: HCG): تفرز من المشيمة وتستحصل من أُبوال النساء الحوامل. ينحصر فعلها المسيطر على الهرمون الملوتن LH (الهرمون المنبه للخلايا الخلاقية) الذي يُحرض على إنتاج البروجسترون من الجسم الأصفر، ويُحرض عند الذكور على إنتاج التستوستيرون. تُستعمل في قصور النخامية اللاإباضي وفي حالات العقم الأخرى عند

عدوى مميتة بالبريون Prion (جزيات بروتينية تسبب العدوى). يطال هرمون النمو بفعله العديد من الأعضاء وينتج الببتيدات (سوماتوميدين Somatomedin) التي تسبب ازدياد نمو العضلات، العظم والأنسجة الأخرى، مثل تخليق البروتين، وزيادة حجم الخلايا وعددها.

يستعمل عند الأطفال المصابين بعوز هرمون النمو، عندما تكون المشاشات العظمية ما تزال مفتوحة، للوقاية من القزامة dwarfism ويوفر نمواً طبيعياً. ثمة تضارب في استعماله لاجتناب قصر القامة لأسباب اجتماعية، ويصعب بالتأكيد تبرير إنفاق ~15,000 جنيه إسترليني (~20,000 دولار) سنوياً على استعماله. يجب أن تكون المعالجة بهرمون النمو محدودة بالعيادة الاختصاصية.

يصعب استعمال هرمون النمو عند البالغين المصابين بعوز. تحسن المعالجة إنجاز التمارين وتزيد من كتلة الجسم الغث Lean body mass. قد يحسّن إجمالاً جَوْدَة الحياة quality of life. يجب أن تغلب الميزات الممكن إدراكها على تكلفة عدة آلاف من الجنيهات في العام. ثمة حاجة لإجراء دراسات سريرية كبيرة، ومطولة وتفصيلية قبل استعمال هرمون النمو لتحسين جَوْدَة الحياة عند الأشخاص المسنين الأصحاء. ظهرت أيضاً احتمالات سوء استعمال الدواء، عندما يستخدم لتكوين أشخاص رياضيين "متفوقين". يمثل ذلك هرمون النمو أيضاً قدرة في تعجيل الشفاء الجروح ولكنه لم يرخص بعد لهذا الاستطباب عند الأطفال المصابين بحرق جلدية كبيرة².

في المرحلة (ضخامة النهايات) acromegally، يسبب فرط هرمون النمو السكري، فرط ضغط الدم والتهاب المفصل. تزيد الخالتان السابقتان من معدل الوفيات القلبية الرعائية بمعدل الضعفين. إن الجراحة هي المعالجة المفضلة. ينقص إفراز هرمون النمو بإعطاء الأوكثريوتيد ومضاهئات السوماتوستاتين الأخرى وبدرجة أقل البروموكريتين.

الغونادوريلين: الهرمون المطلق لمُوجَّه الغُدَّة النَّاسِيَّة

هرمونات النخامية الخلفية ومضاهياتها

Posterior pituitary hormones and analogues

الفازوبرسين: الهرمون المضاد لإدرار البول

Vasopressin: antidiuretic hormone (ADH)

الفازوبرسين هو ببتيد تساعي nonapeptide (عمره النصفى 20 دقيقة) يمتلك زوجاً منفصلاً من المستقبلات المستهدفة المقترنة مع البروتين - G ذات مسؤولية عن درين إثنين. تقترن مستقبلات V_1 في الخلايا العظمية للمساء الوعائية مع دخول أيون الكالسيوم Calcium ion entry. لا تنبه هذه المستقبلات عادة بالتراكيز الفيزيولوجية للهرمون. تقترن مستقبلات V_2 مع حلقة الأدينيليل Adenyl cyclase، وتنظم فتح الأقبية المائية aquaporin في خلايا الأنوب الجامع الكلوي.

يتنبه إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول بأي ازدياد لضغط الدم التناضحي Osmotic pressure الذي يزود الوطاء ويتنبه كذلك ببعض الأدوية ولا سيما النيكوتين nicotin. يتشبط إفرازه بانخفاض ضغط الدم التناضحي والكحول.

يسبب الفازوبرسين بالجرعات غير الفيزيولوجية الكبيرة (معالجة دوائية) تقلصاً في جميع العضلات الملساء، يرفع بذلك ضغط الدم ويسبب مفصاً معوياً. يقدم التأثير المنبه للعضلات الملساء مثلاً عن تسرع المقاومة Tachyphylaxis (تواتر تكرار الجرعات يسبب أثراً مترياً أقل). لا يعد الفازوبرسين فقط غير كفء عندما يستعمل لرفع ضغط الدم، بل يشكل خطراً، بإحداثه تضيقاً في الشرايين التاجية Coronary arteries والموت المفاجئ بعد استعماله.

تستعمل من أجل البوالة التفهية النخامية المعالجة بالإعاضة بالديزموبرسين وهو المضاهي ذي الفعل الأطول.

ديزموبرسين Desmopressin

يمتلك الديزموبرسين (ديس- أمينو - D - أرجينين فازوبرسين) (DDAVP) ميزتين أساسيتين هما: تأثير مضيق للأوعية مُخفض لدرجة كبيرة، ومدة الفعل بالتستيل الأنفي nasal instillation، البخاخ أو بالحقن داخل الجلد، هي - 20 ساعة (العمر النصفى 75 دقيقة)، ولذا يستعمل مرة أو

الجنسين (لا ينحصر الهرمون الملوتن على النساء فقط على الرغم من اسمه). تُستعمل أيضاً في استغناء الخصية عند الأولاد قبل البلوغ (6 سنوات من العمر؛ إذا فشل إنزال الخصية فهناك زمن لإجراء الجراحة قبل البلوغ لتعظيم فرصة الحصول على خصية كاملة الوظيفة). قد تورث أيضاً البلوغ عند الذكور في حال تأخره.

البرولاكتين Prolactin يفرز من الخلايا الموجهة للبنية Lactotroph cells من الغدة النخامية الأمامية. يضبط من قبل العامل المثبط للبرولاكتين الوطائي التوتري (PIF)، يمكن أن يعاكس الدوبامين العامل المطلق للبرولاكتين (PRF) عند الرجال والنساء على حد سواء، وعلى الرغم من اسمه فهو يؤثر في العديد من الوظائف البيولوجية (التي يبلغ عددها 80)، ليست جميعها ذات أهمية فيزيولوجية. يضبط إفراز البرولاكتين بواسطة السيل الدوباميني المثبط. قد ينجم فرط برولاكتين الدم عن الأدوية (ذات الأفعال المضادة للدوبامين مثل الميتوكلوبراميد metaclopramide)، قصور الدرقية أو الغدومات أي الأورام الغدية المفرزة للبرولاكتين. أما المعالجة الطبية فهي إعطاء البروموكريبتين Bromocriptine 2.5 - 20 ميلي غرام يومياً (بجرعات مقسمة)، كابرغولين Cabergoline 500 ميكروغرام إلى 2 غرام أسبوعياً أو غريناغوليد quinagolide 25 - 150 ميكروغرام وقت النوم.

قصور النخامية HYPOPITUITARISM

يوجد في قصور النخامية عوز جزئي أو تام في الإفراز الهرموني من الفص الأمامي للنخامية. قد تنقص هرمونات النخامة الخلفية في العديد من الحالات (راجع أدناه)، مثل الأورام التي تخرب الغدة النخامية. قد يعاني المصابون بقصور النخامية من الغيبوبة لذا توجه المعالجة في هذه الحالة نحو قصور الكظر الحاد الوخيم. تُعد المعالجة الصائنة (المستديكة) مطلوبة باستعمال الهيدروكورتيزون، الثيروكسين، الأوسترايول، البروجستيرون (عند النساء) والتستوستيرون (عند الرجال). راجع أعلاه من أجل هرمون النمو.

العقم Infertility: راجع أدناه.

المعالجة بإعاضة الديزموبرسين -Desmopressin replace

ment therapy تُمد الخيار الأول. تمتلك اللدرات الثيازيدية (والكلورتاليدون) أيضاً تأثيراً تناقضياً مضاداً لإدرار البول في البوالة التَفَهة. لا ينجم ذلك عن نفاذ الصوديوم ويوحى بحقيقة وجود تأثير غير مدر للبول nondiuretic للثيازيد الديازوكسيد. قد تكون التبدلات في النيبب الداني مسؤولة عن زيادة عود الامتصاص وعن نقص وصول الصوديوم والماء إلى النيبب القاصي، لكن تبقى الآلية غير واضحة تماماً. قد تستفيد بعض الحالات الكلوية المنشأ، التي لا تستجيب إلى الهرمون المضاد لإدرار البول، من أحد مركبات الثيازيد thiazide.

كلوروبروباميد Chlorpropamide يمتلك الكلوروبروباميد (وليس مركبات السلفونيل يوريا الأخرى) والكربامازيبين فعالية جزئية في البوالة التَفَهة DI النُخامية، أي يبقى بعض إنتاج الهرمون طبيعي، لأنهما يعملان على الكلية بتقوية فعالية الفازوبرسين في النيبب الكلوي. قد يحدث نقص سكر الدم باستعمال الكلوروبروباميد.

يتضح أن جميع هذه الأدوية قد تسبب صعوبات ناجمة عن الأفعال غير المرغوبة الأخرى لها، وليس هناك أي دواء منها يعد خياراً أولياً في هذا المرض.

متلازمة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول غير الملائم

SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION (SIADH)

يستطيع العديد من الأورام، مثل سرطانة الخلايا الشفانية الرئوية، اصطناع الفازوبرسين، وهي لا تخضع بالطبع إلى آليات الاستتباب homeostatic الطبيعي. تحدث متلازمة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول غير الملائم SIADH أيضاً في بعض اضطرابات الجهاز العصبي المركزي والتنفسي (عدوى infection). يتبع تخفيف نقص صوديوم الدم Dilutional hyponatraemia مثلاً بانخفاض صوديوم البلازما مع أسمولالية Osmolality بلازمية منخفضة وأسمولالية بولية عالية. عندما

مرتين في اليوم، على نحو ملائم عند المصابين بالبول الناكس المتواتر خلال ساعات الاستيقاظ ويتوقع أن يمضي المريض أيضاً نومه في السرير ليلاً على نحو مستمر. تساوي الجرعة اليومية عند البالغين 10 – 20 ميكروغرام وتعطى داخل الأنف. تعادل الجرعة عند الأطفال حوالي نصف جرعة البالغين. التوافر البيولوجي للديزموبرسين DDAVP المعطى داخل الأنف هو 10%. والبيتيد الوحيد أيضاً المتاح كمنحضر فموي حالياً، ولكن توافره البيولوجي Bioavailability حوالي 1%. توصف أقراص DDAVP على نحو أولي بمقدار 600 – 300 ميكروغرام يومياً مقسمة على جرعات ثلاث. إن نقص صوديوم الدم هو المضاعفة الرئيسية للديزموبرسين التي يمكن الوقاية منها بالسماح للمريض أن يطور بعض البول لفترة قصيرة كل أسبوع. قد تنقص متطلبات DDAVP أثناء وجود علة داغلة Intercurrent illness.

لا تستجيب البوالة التَفَهة الكلوية المنشأ، كما هو متوقع، للهرمون المضاد لإدرار البول.

يستعمل الفازوبرسين في نزف دوالي المريء الناجمة عن تشمع الكبد، للاستفادة من تأثيره المضيق للأوعية (Terlipressin، طليعة دوائية للفازوبرسين) راجع الفصل 33. يمكن أن يُعزز الديزموبرسين في الهيموفيليا (الناعور) التركيز الدموي للعامل VIII. يستعمل الفيليريسين Felypressin كمضيق للأوعية مع منبج موضعي.

البوالة التَفَهة: عَوَز الفازوبرسين

DIABETES INSIPIDUS: VASOPRESSIN DEFICIENCY

قد تنجم البوالة التَفَهة DI إما عن أسباب نخامية أو كلوية. قد تتضرر النُخامية بالرضح، الأورام، النزف أو الاحتشاء. ثمة أسباب كثيرة للبوالة التَفَهة الكلوية المنشأ تتضمن الأدوية (الليثيوم Lithium، وديمكلوسيكالين Demeclocycline) وأدواء عديدة تؤثر في لب الكلية. لقد سمحت متواليّة الدنا (DNA sequencing) المُحدّقة Preceptor والأقنية المائية aquaporins باستعراف الطفرات identification mutations التي تسبب البوالة التَفَهة الخلقية.

agonist أو كُناهضة antagonist. إن محصلة هذه التأثيرات معقدة وسوف تشاهد في الوصف الآتي.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تتمتع الهرمونات الجنسية الستيرويدية من خلال الجلد (يحتاج عمال المصانع ملابس مُحصنة Protective clothing) والأمعاء بدرجة جيدة. يخضع أغلبها إلى تعطيل شامل بالاستقلاب الكبدي (ما يعطى منها فموياً يكون غير فعال أو يتطلب جرعات كبيرة جداً بحيث تسمح لكمية كبيرة أن تعبر الكبد وتصل إلى الدوران الجموعي Systemic circulation). تخضع الهرمونات الجنسية لإعادة الدوران المعوي الكبدي، لاسيما الإستروجين، وربما ينقطع ذلك بالإسهال الوخيم ليسبب فقدان النجاعة loss of efficacy. ثمة بعض المضاعفات غير الستيرويدية التي تستقلب ببطء أكبر. تستخدم مستحضرات (المدخرات depot) ذات الإطلاق المستمر sustained - release. تُحمل الهرمونات في الدم مرتبطة ارتباطاً شاملاً مع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي. يتعلق العمر النصفى البلازمي عموماً مع مدة الفعل الخلوي، الذي يُضمّن في جداول تقدير الجرعات المحبذة recommended dosage schedules.

الأندروجينات Androgens

التستوستيرون هو أندروجن طبيعي يفرز من الخلايا الخلالية interstitial cells في الخصية، وهو ضروري للإنطاف spermatogenesis الطبيعي، من أجل تطور المميزات الجنسية الثانوية الذكرية، ومن أجل نمو الجهاز الجنسي عند البلوغ. يتحول بتفاعل الهيدروكسيل hydroxylation إلى ثنائي هيدروتستوستيرون dihydrotestosterone.

يزداد ابتناء البروتين بالأندروجينات، فمثلاً يزيد الأندروجين نسبة البروتين المتوضع في النسيج، لاسيما العضلات (زيادة القوة المشتركة مع التدريب). يتعزز نمو العظم ولكن يتسرع معدل غلق المشاش epiphyses، أيضاً مسبباً القامة القصيرة short stature في حالات البلوغ المبكر أو الجرعة

يصل صوديوم البلازما إلى 120 ميلي مول/لتر يجب أن تكون المعالجة بتقييد restriction السوائل (أقل من 500 ميلي لتر/يوم). توجه المعالجة بصفة أساسية نحو الاضطراب المستبطن المرافق. قد تكون المعالجة الكيميائية للورم المسبب أو معالجة العدوى المعالجة أكثر فعالية. يُعد الديميكولوسيكليين Demeclo-cycline، الذي يثبط فعل الفازوبرسين الكلوي، مفيداً في تسريب الملح المساوي التوتر أو المفرط التوتر ويجب أن يدخّر للطوارئ الملحة، المشاركة مع الدهول، مع توخي الحذر الشديد. يجب اجتناب التصحيح السريع لنقص صوديوم الدم بسبب اختطار تحلل الميالين الجسري Pontine myelinolysis؛ يجب أن لا يزيد معدل التصحيح عن 12 ميلي مول/لتر في 24 ساعة.

الأوكسيتوسين Oxytocin: راجع أدناه.

الهرمونات الجنسية (الغدية التناسلية)

ومناهضاتها: الهرمونات الستيرويدية

Sex (gonadal) hormones and antagonists: steroid hormones

مُسْتَقْبَلَاتُ الهرمون الستيرويدي Steroid hormone receptors (الستيرويدات الغدية التناسلية والقشرية الكظرية) هي بروتينات معقدة داخل الخلية المستهدفة Target cell. تعمل الستيرويدات على النفوذية والارتباط والإفناء Translocates داخل نواة الخلية، التي تشكل المقر الرئيسي للفعل إذ تُخلق Synthesis الرنا/بروتين (RNA/protein). إن المركبات التي تشغل المُسْتَقْبَلَة دون أن تسبب الإفناء داخل النواة أو عياض replenishment المُسْتَقْبَلَات تفاعل كمناهضات، ومثال ذلك: السبيرونولاكتون spironolactone تجاه الألدوستيرون، والسيروترون cyproterone تجاه الأندروجينات، والكلوميفين clomiphene تجاه الإستروجينات.

الانتقائية Selectivity. يُعد العديد من المضاعفات التحليلية التي صُنفت، مثل الأندروجين، الستيرويد الابتدائي، البروجستوجين، غير انتقائية وترتبط بأنماط عديدة من المُسْتَقْبَلَة كناهضة agonist، كناهضة جزئية partial

المفرطة من الأندروجين في سياق معالجة الأطفال المصابين بقصور الغُدَّة النَّسَائِيَّة.

دواعي استعمال (استطبابات) المعالجة بالأندروجين INDICATIONS FOR ANDROGENS THERAPY

يُعَدُّ القصور الخصوي الاستطباب الرئيسي الذي يُمكن أن يكون أولياً أو ثانوياً (ناجم عن نقص مَوْجَّهَات الغُدَّة النَّسَائِيَّة النَّحَامِيَّة Pituitary gonadotrophins). إنَّ إعاضة الأندروجين ضرورية غالباً في كلا الحالتين.

من المؤسف، أنه لا يمكن معالجة العقم بالأندروجين، على الرغم من أن نقص الشبق وفقدان الميزات الجنسيَّة الثانوية يمكن أن يتحسناً كثيراً. يساعد الدواء أيضاً في العناية imptence إذا كانت بسبب قصور غدي تناسلي، لكنه لا يفيد عندما يكون السبب نفسياً (الذي غالباً ما يشكل سبب الحالة).

لا تزال الأندروجينات المانعة للحمل الذكورية تخضع للتجربة؛ وهي تثبط إنتاج مَوْجَّهَات الغُدَّة النَّسَائِيَّة النَّحَامِيَّة وتمتلك فعلاً خصوصياً مباشراً.

إذا أعطي الأندروجين لولد boy مصاب بتأخر البلوغ، فسوف تحدث زيادة النمو والتطور الجنسي. مثل هذه المعالجة ليست مستطبة عادة حتى سن 16 عاماً إذ قد يكون السبب هو تأخر طبيعي في إفراز الغدة النَّحَامِيَّة وقد يحدث التطور الطبيعي بعد ذلك.

ربما يضعف تدرك Degradation الإستروجينات في الكبد عند المصابين بتشمع الكبد، مما يؤدي إلى زيادة التراكيز الدموي للإستروجين مع الاستثنائات Feminisation؛ قد تساعد الأندروجينات هؤلاء المرضى. ربما توقف الحكمة الناجمة عن الانسداد الصفراوي. قد تساعد الأندروجينات أيضاً في بعض حالات فقر الدم الناجم عن قصور نقي العظم. إنَّ الإستروجينات قليلة الاستعمال الآن في سرطان الثدي النقيلي بسبب تأثيرات الترجيل virilising.

المستحضرات واختيار الأندروجينات

PREPARATIONS AND CHOICE OF ANDROGENS

• التستوستيرون Testosterone المعطى فموياً يخضع

لاستقلاب كبدي شامل بالمرور الأول First - pass metabolism ولذا تكون الغرسة implanter أكثر نجاساً، لكن استبدل بعد ذلك بإسترات التستوستيرون، مثل اينثات enanthate. التي يمكن إعطاؤها فموياً أو على شكل حُقنة مَذْخَرِيَّة depot injection، لا تسبب هذه الإسترات إصابة كبدية. تُعد اللطخات الجلدية skin patches موفرة.

• الميستيرون Mesterolone مُجهز للمعالجة الفموية؛ يستطيع بينيته الجزيئية أن يثبط على نحو قليل إفراز مَوْجَّهَات الغُدَّة النَّسَائِيَّة النَّحَامِيَّة بالارتجاع الوطائي ولا يسبب إصابة كبدية (راجع أدناه).

• راجع الستيرويدات الابتنائية، الدانازول Danazol.

التأثيرات الضائرة ADVERSE EFFECTS

تتضمن التأثيرات الضائرة الرئيسية تلك المتوقعة من الهرمون الجنسي الذكري (تثبيط الإنتاج الوطائي النَّحَامِي مَوْجَّهَات الغُدَّة النَّسَائِيَّة gonadotrophin)؛ قد يؤدي ازدياد الشبق Libido إلى نشاط جنسي غير مرغوب، لاسيما عند المرضى غير المستقرين عقلياً، ومن الواضح أن الاسترجال virilisation غير مرغوب عند معظم النساء. تمتلك الأندروجينات صفة الملح الضعيف ونشاطاً مُسْتَبِقِيَّاً للماء، ليس له أهمية من الناحية السريرية غالباً. يمكن أن تحدث إصابة كبدية قابلة للعكس (ركودة صفراوية)، لاسيما بمشتقات 17 ألفا ألكيل (ايثيل استرينول، ستانوزول، دانازول، أوكسي ميثولون)؛ يجب اجتناب هذه العوامل في الداء الكبدي.

تُعد تأثيرات الأندروجينات على شحميات الدم مُعَقَّدة ومتغيرة، وربما يكون هذا التوازن من المساوئ.

أما إعطاء الأندروجين للمصابين بداء خبيث في العظم قد يتبعه فرط كالسيوم الدم. تستعمل الأندروجينات الأقل إحداثاً للاسترجال لتعزيز الابتداء وسوف تناقش فيما بعد.

مُضَادَات الأندروجين (مُناهضات الأندروجين)

Antiandrogens (androgen antagonists)

يمكن أن تُعدَّ الإستروجينات والبروجستروينات ببساطة

كمناهضات فيزيولوجية Physiological antagonists للأندروجينات. لقد صُنعت مركبات تُنافس انتقائياً مُستقبَلات الأندروجين.

سيبروتيرون Cyproterone

السيبروتيرون هو مشتق بروجستيروني؛ ينتج عن موافقة تشابهات واختلافات بنيتة ما يلي:

- منافسة التستوستيرون على مُستقبَلاته في الأعضاء المحيطية المستهدفة (لكن لا يُسبب الاستثناءات feminisation كما في الإستروجينات)؛ يُنقص من الإنطاف spermatogenesis إلى مستوى فقد النطاف azoospermia (هذا التأثير قابل للعكس بعد 4 أشهر من إيقاف تناول الدواء)؛ يحدث شذوذ في النطاف خلال المعالجة.

- منافسة التستوستيرون في الجهاز العصبي المركزي، التي تنقص من الدافع والأفكار الجنسيّة، وتُسبب العانة impotence.

- يمتلك بعض الفعالية البروجستوجينية الناهضة للمُستقبَلات الوطائية، يَنْبُط بذلك إفراز مُوجَّهة الغدة التَناسُليّة، التي تثبُط أيضاً إنتاج الأندروجين الخصوي.

الاستعمالات Uses. يستعمل السيبروتيرون لإنقاص فرط الرغبة الجنسيّة عند الذكور وفي سرطان البروستاتة والزيب (كثرة الشعر hirsutism) الوخيم الأنثوي. يستخدم للغاية الأخيرة (الزيب) تركيبة مؤلفة من السيبروتيرون مع الإيثينيل استراديول (Dianette) ethinylestradiol بالإضافة إلى استخدامه في الثُد الوخيم severe acne عند النساء³؛ يؤثر هذا المستحضر كمانع حمل فموي ولكنه غير مرخص في المملكة

المتحدة UK، ويجب ألا يستخدم على نحو رئيسي لهذه الغاية. ببساطة، يطرح الاستعمال المديد لهذا الدواء مسائل طبية وأخلاقية medical and ethical problems، لذا ينصح أثناء تدبير فرط الرغبة الجنسيّة الحصول على موافقة مكتوبة مستتيرة بوجود شهود Witnessed written consent.

يسبب السيبروتيرون ورماً كبدياً عند الجرذان.

يُعد غير مناسب كمانع حمل ذكري (راجع الأفعال السابقة).

الفلوتاميد والبيكالوتاميد Flutamide and bicalutamide

هي مضادات أندروجينية لا ستيرويدية متاحة للاستعمال مع الغونادورلين gonadorelins (مثل غوزرلين goserelin) في معالجة سرطانة البروستاتة Prostatic carcinoma. الفيناستيريد Finasteride (الفصل 26)، الذي يثبُط تحول التستوستيرون إلى الديهيدروتسترون، يمتلك نشاطاً موضعياً مضاداً للأندروجين في الأنسجة التي يكون فيها الديهيدروتسترون هو الأندروجين الرئيسي؛ مما جعله دواءً مفيداً في معالجة ضخامة البروستاتة السليمة benign prostatic hypertrophy.

السيرونولاكسون Spironolactone (الفصل 26) يمتلك أيضاً نشاطاً مضاداً أندروجينياً وربما يساعد في الزيب hirsutism عند النساء. قد يتناقص إفراز الأندروجين بالاستعمال المستمر للغونادورلين gonadorelin الذي يضاهاى LH-RH.

الكيتوكونازول Ketoconazole (مضاد فطريات) يتدخل في تخليق الأندروجين والستيرويد القشري وربما يستعمل في سرطانة البروستاتة.

الستيرويدات الابتنائية Anabolic steroids

(راجع أيضاً أعلاه).

تعد الأندروجينات عوامل ابتنائية بروتينية فعالة، لكن استعمالها لهذه الغاية محدود بمقدار الاسترجال virilisation الذي يمكن أن تتحمله النساء. توجهت المحاولات لفصل الفعل الابتنائي عن فعل الأندروجين وقد لاقت نجاحاً جزئياً وتمتلك

³ يمكن محاولة إيضاح المشكلات الفردية تماماً. وُصِف لامرأة عمرها 26 عاماً لديها زيب وخيم في الوجه (كثرة شعر) السيبروتيرون Cyproterone من اليوم الخامس إلى الخامس عشر من دورة الحيض. ذكرت بعد أربعة أشهر لطبيها بأن صديقها الذكر روت ويلر Rottweiler لم يتركها وحدها وحاول تكراراً أن يمارس معها mount خلال هذه الأيام العشرة من كل شهر، تمكنت المريضة بذلك على المحافظة على Rottweiler وفقدان شعرها بامتلاكها صفات الكلب المحصى (Cotterill J A dog castrated). 1992 Lancet 340: 986

من المظاهر المبكرة للترجيل، (راجع أيضاً التأثيرات الضائرة للأندروجينات والأدوية والرياضة).
تمتلك الإستروجينات تأثيراً إبتنائياً معتدلاً فقط.

الإعطاء Administration يجب أن يكون الإعطاء متقطعاً عموماً في مساق علاجي 3 - 12 أسبوعاً مع فواصل شبيهة، لإنقاص حدوث التأثيرات غير المرغوبة ولاسيما الإصابة الكبدية.

يعدّ الاختيار قليلاً بين الأدوية الرئيسية المتاحة، الناندرون nandrolone (ديورابولين Duraboline) (يعطى عضلياً مرة واحدة أسبوعياً) والستانوزولول stanozolol (سترومبا stromba) (فموي)، ما عدا ذلك فإن المستحضر الأخير يمنع استعماله في الداء الكبدية.

الإستروجينات Oestrogens

يعدّ الإسترون والإسترايول من الإستروجينات الطبيعية. إن الإستروجينات مسؤولة عن التطور الطبيعي للسبيل التناسلي الأنثوي، الثدي والميزات الجنسية الثانوية. إن زيادة النمو عند البلوغ علامة أقل وضوحاً عند الإناث مما هي عند الذكور، ربما بسبب أن الإستروجينات تمتلك فعلاً إبتنائياً بروتينياً أقل من الأندروجينات على الرغم من فعاليتها في تعزيز انغلاق المشاش epiphyses العظمي.

يجب أن تبقى تراكيز الإستروجين الدموية أعلى من المستويات الحدية لصيانة كلاً من الطور التكاثري والطور الإفرازي (مع البروجسترون) لبطانة الرحم. لا تقوم بطانة الرحم بصيانة الجريان النزفي الرحمي عندما تتناقص مستويات الإستروجين لمستويات منخفضة جداً. لذا يمكن إيقاف النزف الرحمي مؤقتاً بإعطاء جرعات كبيرة من الإستروجينات وقد يبدأ النزف الرحمي نتيجة الانسحاب المفاجئ (نزف سحب الإستروجين oestrogen-withdrawal bleeding). قد يحدث النزف على الرغم من تراكيز الإستروجين الدموية العالية الناجمة عن إعطاء جرعات كبيرة لمدة طويلة، نتيجة للاحتشاءات في بطانة الرحم المتضخمة. إن الإستروجينات ضرورية لصيانة الحمل الطبيعي ولتفريط تنسج

جميع الستيرويدات الابتنائية تأثيرات أندروجينية. استعملت في معالجة تخلخل العظم osteoporosis عند النساء ولكن لم تعد مفضلة لهذه الغاية.

قد تُفرج حكة itching الانسداد الصفراوي المزمن باستعمال ستانوزولول stanozolol 5 - 15 ملغ في اليوم. لكن يبقى هناك اختطار من زيادة درجة اليرقان (راجع الفصل 33).
تفيد الستيرويدات الابتنائية عند بعض المصابين بفقر الدم اللاتنسجي aplastic anemia.

ويمكن الوقاية من الوذمة الوعائية الوراثية hereditary angiodema (نقص تثبيط منممة C1 إستراز C1 esterase) بالأندروجينات (استعمل الستانوزولول والدانازول).

يمكن استعمال الستيرويدات الابتنائية في الوقاية من فقدان الكالسيوم والتروحين في البول الذي يحدث عند المرضى الطريحي الفراش لفترة مديدة واستعملت كذلك في معالجة الكسور الوخيمة Severe fractures. استعملت الستيرويدات الابتنائية في حالات الهزال العام general wasting على الرغم من أن دعم التغذية يكون مبرراً في الحالات المضعفة القصوى من المرض، مثل التهاب القولون التقرحي الخيم ulceration colitis، وبعد الجراحة الكبرى. في المراحل الأخيرة later stages من الداء الخبيث malignant disease، قد تجعل المريض يشعر ويبدو أقل حزناً، إن استعمالها العام كمقويات Tonics يعدّ مخزياً scandalous كما في الرياضة (راجع الملحق)⁴.

لا تفيد الستيرويدات الابتنائية في معاكسة التأثيرات التقويفية غير المرغوبة للمهرمونات القشرية الكظرية.
لا تخلو هذه العوامل من خصائص الترجيل بجرعاتها العالية؛ قد يكون الغُد (حب الشباب acne) والجلد الدهسي

⁴ بينما تعدّ إساءة استعمال الستيرويدات الابتنائية في الرياضة معروفة على نحو جيد (سيف السمعة)، هناك تقرير لفت الانتباه إلى الممارسة بين المراهقين الذين يستعملون الأدوية لتحسين مظهرهم ووسامتهم، بإعطاء أنفسهم مظهراً "مفتول العضلات macho look"، حيث يعتقدون أن الفتيات يحبن ذلك (Nilsson S 1995 Androgenic anabolic steroid use among male adolescents in Falkenberg. European Journal of Clinical Pharmacology 48: 9 - 11).

الثدي المرافق. إن المهبل أكثر حساسية للإستروجينات من بطانة الرحم.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS (راجع الحرائك الدوائية للهرمونات الجنسية)

مستحضرات الإستروجينات

PREPARATIONS OF OESTROGENS

تغير جرعة الإستروجين بحسب إعاضة العوز الفيزيولوجي (معالجة بالإعاضة) أو استعماله كمعالجة دوائية.

• الإيثينيل إيستراديول *Ethinylestradiol* (عمره النصفى 13 ساعة) هو عامل تخليقي ويعدّ الخيار الأول الفارماكولوجي (كمانع حمل رئيسي)، وهو فعال عن طريق الفم.

• الإيستراديول *Estradiol* والإيستيرون *estriol* إستروجينات طبيعية ممزوجة فعالة فمويًا.

• الإستروجينات المقترنة *Conjugated estrogens* (بريمارين *Premarin*) هي إستروجينات طبيعية ممزوجة فعالة فمويًا تحتوي 50 - 65% من الإيستيرون يستحصل عليها من بول الفرس الحامل⁵.

• الإيستروبيبيت *Estropipate* (سلفات إيسترون البييرازين) مركب مقترن تخليقي فعال فمويًا.

• الستيلبوستيرون *Stilboestrol* (دي إيثيل ستيلبوستيرون) أول الإستروجينات التخليقية *synthetic*، يستعمل حصراً في السرطانات المعتمدة على الأندروجين (الثدي، البروستاتة).

اختيار الإستروجين CHOICE OF OESTROGEN

يُقبل الإيثينيل إيستراديول، أو المشتق الميثيلي المسترانول *mestranol* كخيار أولي في المعالجة الدوائية. تفضل الإستروجينات الداخلية المنشأ الأضعف، الإيستراديول، الإيستيرون أو الإستروجينات المقترنة في الإعاضة الفيزيولوجية.

⁵ تتوالد الأفراس (ج فرس) في 480 مزرعة في المقاطعات الريفية في كندا، وتنتج كل عام ثمانين ألفاً من الأمهات يكون بولها ذا مستقبل دوائي (طبي) أقل من أبوال أمهاتنا: تُقَطَّم في 120 يوماً، وتباع من أجل لحومها.

يبقى من غير المؤكد فيما لو كانت جميع الإستروجينات تمتلك تأثيرات مشابهة دقيقة هرمونية وغير هرمونية بما فيها التأثيرات الضائرة.

تتوافر مستحضرات الإيستراديول بطريق الأدمة *trans-dermal formulations*. يمكن أن تكون فعالة وملائمة للنساء اللواتي لا يفضلن المعالجة الفموية. يمكن إعطاء الإيستراديول والإيستيرون مهلياً على شكل كريم *cream*، أو حلقة *ring*، أو قرص *pessary* عن طريق المهبل، أو قرص.

دواعي استعمال (استطببات) المعالجة بالإستروجين INDICATIONS FOR OESTROGEN THERAPY

المعالجة بالإعاضة في نقص إستروجين الدم Replacement therapy in hypoestrogenaemia. ينطبق هذا المصطلح على نقص إنتاج الإستروجين نتيجة مرض مبيضي، أو مرض وطائي نخامي (نقص موجهة الغدد التناسلية، قصور الغدد التناسلية). تكون المعالجة بإعطاء الإستروجين دورياً *Cyclic oestrogen* (الإستروجينات المقترنة 1.25/0.625 ملغ يومياً أو الإيثينيل إيستراديول 20 - 30 ميكروغرام يومياً لمدة 21 يوماً) مع البروجسترون، أو ميدروكسي بروجسترون *Medroxy progesterone* 2.5 إلى 10 ملغ يومياً حتى 10 إلى 14 يوماً الأخيرة من المعالجة بالإستروجينات. تكون المعالجة البديلة بإعطاء مانع حمل فموي.

يجب إيقاف المعالجة بعد كل ثلث دورة لرؤية حدوث الحيض التلقائي، ما لم تكن حالة قصور المبيض ناجمة عن فشل مبيضي أولي.

المعالجة بالإعاضة الهرمونية التالفة للإياس

Postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) تدل HRT المعالجة بالإعاضة الهرمونية على استعمال الإستروجين بغية معاكسة أو الوقاية من المشكلات الناجمة عن نقص إفراز هرمون المبيض بعد الإياس *menopause*، سواء الفيزيولوجي أم المرض. تتضمن الأنسجة الحساسة على الإستروجين الدماغ، العظم، الجلد، القلب والأوعية والأنسجة البولية التناسلية. لذا ثمة غايتان للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT هما:

• إنقاص الأعراض اليومية لفقد الإستروجين: هبات الحرارة hot flushes، الأرق، النوم sleeplessness، الاكتئاب، الجفاف المهلي.

• الوقاية من المضاعفات المديدة المصاحبة لعوز الإستروجين: كسور تخلص العظم (راجع الفصل 38) ومرض القلب التاجي.

إن الغاية الأولى هي الاستطباب المثبت للمعالجة بالإعاضة الهرمونية (HRT)، يجب أيضاً المعالجة بالإعاضة الهرمونية التسبب بالاضطرابات الناجمة عن زيادة الإستروجين ولاسيما سرطان بطانة الرحم والثدي.

إن جميع أنماط المعالجة بالإعاضة الهرمونية (الإستروجين مع البروجستوجين أو بدونه) فعالة في إنقاص المعاناة من هبات الحرارة عند أكثر من 50% من النساء بعد الإياس. تكون الفائدة أكبر ما يمكن خلال السنة الأولى من المعالجة إذ تبين أن 80% من النساء ينقص لديهن البينغ Flashes، ويصبح تواتره أقل، حتى في المجموعات المعالجة بالدواء الغفل placebo في التجارب. تتضمن الفوائد الرئيسية الأخرى للمعالجة بالإعاضة الهرمونية التخفيف من جفاف المهبل، إن الإعطاء المهلي هو الطريق الأكثر فعالية لمعالجة عسرة الجماع والأعراض المرتبطة به.

لا تعاني غالبية النساء من المضاعفات المديدة لفقدان الإستروجين خلال 5 - 10 سنوات أثناء تناول المعالجة بالإعاضة الهرمونية؛ لذا يصعب تقييم الغرض الثانوي من المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، مثل نقصان مرض القلب التاجي. يبدو أن قيمة المعالجة بالإعاضة الهرمونية قد دعمت بالمعطيات الوبائية لعدة سنوات، إذ قورنت بوقوع الكسور أو الحوادث القلبية التاجية عند النساء اللواتي يتناولن أو لا يتناولن معالجة بالإعاضة الهرمونية HRT. لقد عانت هذه المعطيات من عيوب رئيسية إذ إن معظم النساء قد استعملن الإستروجينات "غير مُعاكسة" oestrogens "unopposed" (بدون بروجستوجين progestogen)، وكان يصعب استثناء التأثير المربك confounding effect للالتقاء الذاتي للمعالجة بالإعاضة الهرمونية. بكلمات أخرى، إن تناول HRT في هذه

الدراسات كان واسماً بسيطاً للنساء اللواتي لديهن اهتمام بصحتهن. تختم التأثيرات غير المرغوبة للبروجستوجين، والتأثيرات الختارية للإستروجين القيام بتجارب استباقية مُعاشاة ذات شاهد prospective randomized controlled trials لحل التساؤلات حول المنافع المديدة. لم يكن التقرير التمهيدي لهذه التجارب مفضلاً.

تبين بدراسة القلب والإعاضة بالإستروجين/البروجستين⁶ (HERS) أن المعالجة اليومية للإستروجين المقترن مع البروجستين لم تنقص وقوع الحوادث التاجية coronary events خلال السنوات الأربعة من المتابعة. كانت قليلة جداً بالمعلومات حول كسور الورك ولكن لم يكن هناك اختلاف في إجمال معدل الكسور بين المجموعات. تبين حديثاً عند النساء السليمات في دراسة المبادرة الوقائية الأولية للصحة النسائية التي ضمت 27000 امرأة (تابعت التقرير التمهيدي)، أعطيت النسوة رسالة تحذير بأن النساء اللواتي يتناولن HRT يتعرضن لزيادة عوامل الاختطار القلبية الوعائية خلال السنتين الأوليتين من العلاج. تبين في تجربة على الإستروجين غير المُعاكس عند 664 امرأة، بعد عمر الإياس ولديهن سوابق سكتة دماغية، عدم وجود منفعة، وقد ازداد بالواقع الاختطار بمقدار الضعفين للسكنات المميتة خلال السنوات الثلاث من المتابعة⁷. لم تستثن هذه التجارب المنافع

⁶ Hulley et al 1998 JAMA 280: 605 - 613. 2763 قست النساء المصابات بمرض تاجي عشوائياً إلى غفل أو إستروجين خيلي equine مع أسيتات ميدروكسي بروجسترون. في مجموعة الهرمون، أصيبت 172 امرأة بعد أربع سنوات. في مجموعة الغفل، أصيبت 176 امرأة باحتشاء عضل القلب، أو الموت من مرض القلب الإقفاري. ثمة حوادث أكثر أهمية في مجموعة الهرمونات في السنة الأولى، ولكنها أصبحت قليلة في السنوات الأربعة والخمسة السابقة. ثمة حوادث انصمامية ختارية أكثر أهمية في مجموعة الهرمونات (34) مقارنة مع الشاهد (12). لم يوجد فرق في وقوع الكسر FRACTURE (130 مقابل 138) لكن لم تكن هذه الدراسة ذات مقوّم powered لفحص كسور الورك، الذي يُعد المقر الشائع لتدخل العظم. تعني عدد كسور الورك الإجمالية (23) أن المنفعة الكبيرة من المعالجة قد تكون غائبة.

⁷ Viscoll et al 2001 New England Journal of Medicine 345:1243-1249 تناولت النساء إستراديول Estradiol 1 ميلي غرام

توافر عبوات تقويمية calendar packs خاصة لمختلف التدابير العلاجية لكي تستعمل، المستحضرات الفموية، مثل بريماك Prempack C وفيمونستان Femonstan وهي على التوالي الإستروجين المقترن والإسترايول. تستعمل البروجسترونات على نحو رئيسي عن طريق الفم وتتضمن: ميدروبرجسترون، ميدروكسي بروجيسترون medroxyprogesterone، نورجيستريل norgesterl ونورثيسترون norethi-sterone. يمكن إعطاء البروجستوجين منفرداً عن طريق الفم أو بالتوليف مع الإستروجين الذي يعطى داخل الجلد على شكل حقن مدخرية (Depot) أو لطاخات بطريق الأدمة. تزود اللطاحة (استراكومبي Estracombi) بكلا الهرمونين ولكن يتضح أنه لا يمكن معايرة الجرعات على نحو منفصل بحيث تزود بالتركيز الضروري الأدنى للوقاية من البع (غير المرغوب) ونزف السحب.

يعدُّ التيبولون Tibolone (ليفال Livial)، البديل الشائع في المعالجة بالإستروجين وهو ستيرويد تخليقي synthetic steroid ذو خصائص إستروجينية وبروجسترونية وأندروجينية ضعيفة. يعطى هذا المركب كجرعة يومية فموية 2.5 ميلي غرام لتثبيط الأعراض الوعائية الحركية وللوقاية من تخلخل العظم osteoporosis. يعدُّ النزف المهبطي التأثير الرئيسي الضار، الذي يحتاج للتقصي عند استمراره. إن استعمال جرعة منخفضة من الكلونيدين clonidine (دكساريت Dixaret) قد يفيد في الأعراض الوعائية الحركية التالية للإياس.

منع الحمل Contraception لا يؤدي الاستعمال الروتينى للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT إلى منع الحمل ويجب أن تتخذ أي امرأة ذات خصوبة fertile وتحتاج لاستعمال HRT الاحتياطات الملائمة. تعدُّ المرأة دون سن الخمسين عاماً محتملة الخصوبة لمدة سنتين بعد آخر دورة شهرية (حيض) ومحتملة الخصوبة لسنة واحدة إذا كانت فوق سن الخمسين عاماً. تستطيع المرأة التي عمرها أقل من خمسين عاماً والتي تخلو من جميع عوامل الاختطار من المرض الوريدي والشرى استعمل توليفة من حبوب منع الحمل الفموية المنخفضة الإستروجين لتزودها بتفريغ أعراض

المديدة للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، ويمكن توقع التأثيرات المفيدة للإستروجين على LDL و HDL والمقوية الوعائية؛ ربما تُرجح هذه التأثيرات أكثر في تجارب الوقاية الثانوية بازدياد اختطار التجلط. ينصح حالياً عدم البدء بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT لوحدها للوقاية من الداء التاجي، السكتة stroke أو الكسور. من ناحية أخرى يجب عدم سحب المعالجة بالإعاضة الهرمونية عند المريضات اللواتي احتجن إلى معالجة عرضية.

أن المنافع غير المثبتة الأخرى للمعالجة المديدة هي إنقاص اختطار الخرف الشيخوي والوقاية من سرطان القولون.

المستحضرات المستعملة من أجل الإعاضة الهرمونية HRT. ثمة ثلاثة أنماط من التدابير:

1. نساء بدون رحم يتناولن الإستروجين وحده باستمرار.
2. نساء يحتجن الإستروجين بالتوليف مع البروجستوجين للوقاية من تكاثر بطانة الرحم.

أ. التدبير "التابعي" sequential regimen الشائع، نساء يتناولن الإستروجين بدون انقطاع، ويضاف البروجستوجين في حوالي اليوم 14 حتى 28 من كل دورة (مستحضرات مختلفة تختلف في مدة وصف البروجستوجين). يبدأ المساق العلاجي الأول من اليوم الأول للحيض (في حال وجوده)، ويتابع لمدة 28 يوماً كمعالجة متتابعة بعد ذلك دون فترات انقطاع.

ب. التدبير "المواصل" continous regimen، ملائم فقط للنساء المصابات بانقطاع الحيض لأكثر من سنة واحدة، تعطى جرعة ثابتة من الإستروجين والبروجسترون دون انقطاع. إن المشاركة المتواصلة للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT سوف تحت على انقطاع الحيض الفعلي عند معظم النساء، يعدُّ نزف السحب withdrawal bleeding أحد المعوقات الرئيسية لاستعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT.

أو الغفل. كان هناك 99 سكتة Strokes أو وفاة في مجموعة الإسترايول مقابل 93 في المجموعة. كانت 12 من السكتات الدماغية في مجموعة الإسترايول ممتة مقارنة مع أربعة من مجموعة الشاهد.

الإياس menopausal ولمنع الحمل؛ يجذب إيقاف مانع الحمل القموي في عمر الخمسين عاماً لتوفر بدائل أفضل.

التأثيرات الضائرة للمعالجة بالإعاضة الهرمونية

Adverse effects of HRT

إن السبب الشائع للامتناع عن استعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT هو النزف غير المنتظم أو نزف السحب والم الثدي. إن الاهتمام بالأعراض العضلية الهيكلية وكسب الوزن غير مثبت بالتجارب الجديدة.

تتضمن المضاعفات الأخطر الانصمام الخثاري الوريدي وسرطان بطانة الرحم والثدي. تعد مضاعفات الاختطار هذه صغيرة بالمصطلح المطلق، لاسيما اختطار السرطان خلال السنوات الخمس الأولى من العلاج.

يزداد اختطار الانصمام الخثاري الوريدي بنسبة 4 بالألف من النساء خلال سنوات، ربما لا يُراعى ذلك سريراً ما عدا لدى النساء اللواتي لديهن سوابق عوامل مؤهبة مثل التاريخ الشخصي أو العائلي السابق في الانصمام الخثاري، أو الجراحة الحديثة.

ترافق سرطانة بطانة الرحم carcinoma فقط مع الإستروجينات غير المقابلة unopposed oestrogens التي تزيد الاختطار بمقدار ضعفين خلال السنوات الخمسة ويرتفع ذلك إلى 7 أضعاف بالمعالجة الأطول. لما كانت سرطانة بطانة الرحم غير شائعة فإن الاختطار المطلق يكون بحوالي عُشر الإصابة بمرض الانصمام الخثاري؛ يتناقص الاختطار خلال 5 - 10 سنوات من إيقاف المعالجة.

يمكن أن تحدث سرطانة الثدي بأي نمط من المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، إذ ستصاب 45 امرأة من كل 1000 أعمارهن فوق 50 عاماً بسرطان الثدي خلال العشرين سنة التالية، فترتفع بنسبة 2، 6، و 12 حالة على التوالي عند النساء اللواتي يتناولن المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT لمدة 5، و 10 و 15 عاماً. لا يزداد اختطار التاريخ العائلي لسرطان الثدي باستعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT.

قد يزداد اختطار الحصى الصفراوية حتى الضعفين. لا تزيد المعالجة بالإعاضة الهرمونية من اختطار سرطان المبيض.

شحميات الدم Blood lipids: إن الإستروجينات ذات أثر مفضل على توازن الشحميات، لكن إضافة البروجستوجين (عدا الجيستودين gestodene والديروجيستريل desogestrel) يعكس هذا التوازن.

موانع الاستعمال Contraindications: تتضمن موانع استعمال المعالجة بالإستروجين النساء المصابات بأورام معتمدة على الإستروجين، مثل سرطان الثدي، النساء اللواتي قد يصبحن حوامل أو اللواتي لديهن استعداد للانصمام الخثاري. إن فرط ضغط الدم، مرض الكبد حصة المرارة، الشقيقة، السكري، الأورام الليفية الرحمية (fibroids)، أو انتباز بطانة الرحم endometrosis ربما تصبح جميعها أسوأ باستعمال الإستروجين. ليست هذه الحالات موانع استعمال مطلقة بالضرورة، ويجب ألا ترفض المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT على سبيل المثال عند المرأة المتعددة الأعراض، أو المصابة بضغط دموي خفيف. قد يكون من المقبول في حال الضرورة معالجة كل من فرط ضغط الدم والأعراض التالية للإياس postmenopausal symptoms بأدوية منفصلة.

المعالجة الدوائية Pharmacotherapy

منع الحمل Contraception: راجع أدناه.

الاضطرابات الحيضية Menustreal disorders: راجع أدناه.

التهاب المهبل Vaginitis. يستجيب عادة التهاب المهبل الشيخوخي للاستعمال اليومي لفرزجة أو كريم الإستروجين oestrogen pessary or cream (الذي يمكن استعماله عند البنات الصغيرات المصابات بالتهاب المهبل). قد يحدث الامتناس بدرجة كافية للتسبب بتأثيرات بجموعية عند كل من المرأة وشريكها الجنسي.

تثبيط الإرضاع Inhibition of lactation. لم تعد الإستروجينات محبذة بسبب تصاحبها مع اختطار الانصمام الخثاري.

السرطانة المعتمدة على الأندروجين Androgen-dependent carcinoma. قلما يستعمل ثنائي إيثيل ستلبيترول

الدورات المتابعة التي قد يستعمل فيها الكلوميفين لتنبية الإباضة بحوالي 12 دورة.

سيكلوفينيل Cyclofenil يفعل مثل الكلوميفين.

تاموكسيفين Tamoxifene هو مناهض تنافسي للإستروجين لاستيرويدي في الأعضاء المستهدفة على الرغم من توافره من أجل العقم اللاإباضي (20 ملغ يومياً بالأيام 2، 3، 4 و 5 من الدورة) فإنه يستعمل بصفة رئيسية الآن في معالجة سرطان الثدي المعتمد على الإستروجين. إذ توخر المعالجة بالتاموكسيفين نمو النقائل وتزيد البقاء survival؛ ويجب أن يتابع استعماله في حال تحمله لمدة خمس سنوات.

يعدّ التاموكسيفين أيضاً المعالجة الهرمونية المختارة عند النساء المصابات بسرطان الثدي النقلي الإيجابي لمستقبلات الإستروجين. تستجيب حوالي 60% من هؤلاء المريضات لتداول الهرمون الأولي، بينما تكون الاستجابة أقل من 10% عند المصابات بأورام سلبية لمستقبلات الإستروجين.

إن التأثيرات الضائرة الشديدة للتاموكسيفين غير معتادة، ولكن المريضات المصابات بنقائل عظمية قد يعانين من سؤرة ألمية exacerbaton of pain، تتصاحب أحياناً مع فرط كالسيوم الدم؛ يسبق هذا التفاعل الاستجابة الورمية على نحو شائع. يتطور الضهي (انقطاع الحيض) amenorrhoea على نحو شائع عند النساء ما قبل الإياس. يجب إخبار المريضات بوجود اختطار صغير من سرطان بطانة الرحم وأن يشجعن للإبلاغ مبكراً عن الأعراض ذات العلاقة بذلك. يجب أن يعاد طمأنتهن بأن منافع المعالجة ترجح على المخاطر.

البروجستيرون والبروجيستوجينات

Progesterone and Progestogens

ينتج البروجستيرون (العمر النصف 5 دقائق) من الجسم الأصفر ويحول الظهارة الرحمية من الطور التكاثري إلى الطور الإفرازي، الذي يعد ضرورياً لانغراس البويضة implantation، وضرورياً خلال الحمل في الثلوثين الأخيرين إذ يفرز بكميات كبيرة من المشيمة. يفعل بصفة خاصة على الأنسجة الحساسة على الإستروجين. إن بعض المركبات البروجستوجينية

Diethylstilbesterol (ستيلستيرول Stilbestrol) في سرطان البروستاتة بسبب تأثيراته الضائرة. يستعمل أحياناً عند النساء المصابات بسرطان الثدي ما بعد الإياس. تُعد سميته شائعة.

إنقاص الإلحاح الجنسي عند الرجال To reduce sexual

urge in men الذين تكون نشاطاتهم الكمية والكيفية غير مقبولة للمجتمع و/أو لأنفسهم إذ يستطب أحياناً إعطاء الإستروجينات: 1 ملغ من ستيلستيرول يومياً سوف تكون كافية (راجع أيضاً مضاد الأندروجين سيروترون والينيريدول).

الرُعاف Epistaxis: كسبيل أخير في الحالات المتكررة،

مثل توسع الشعيرات telangiectasia.

التهاب الأنف الضموري Atrophic rhinitis: قد يفيد،

ربما يفيد أيضاً في العدّ (حب الشباب) Acne.

مضادات الإستروجينات Antioestrogens

تستعمل المناهضات Antagonists الانتقائية لمستقبل الإستروجين إما لتحريض إطلاق مُوجّه الغُدّة التَنَاسُليّة gonadotrophin في العقم اللاإباضي، أو لإحصار التنبية الإيجابي لمستقبل الإستروجين في سرطانة الثدي.

كلوميفين Clomifene له علاقة بنيوية مع الستيلستيرول؛ هو ناهض إستروجيني ضعيف ذو فعالية أقل من الإستروجينات الطبيعية، إذ يحتل المستقبلات وينتج عنه تضاد antagonism، وبمعنى آخر هو ناهضة جزئية partial agonist. يُحصّر الكلوميفين مستقبلات الإستروجين الوطائية ولذا فهو يقي من الارتجاع السلبي negative feed back للإستروجينات الطبيعية وتستجيب النخامي بازدياد إفراز موجهات الغُدّة التَنَاسُليّة التي قد تحرض على الإباضة. يعطى الكلوميفين خلال الطور الحريسي المبكر من دورة الحيض (50 ملغ يومياً في الأيام 2 - 6) لإنجاح الإباضة عند 85% من النساء. قد تحدث إباضة متعددة وحُمول متعددة وهذا هو التأثير الضائر الرئيسي. ثمة تقارير أيضاً حول زيادة وقوع سرطانة المبيض بعد التعرض المتعدد، ويجب تحديد عدد

التخليقية أقل انتقائية، وتمتلك فعالية إستروجينية وأندروجينية متفاوتة، وقد تثبط هذه المركبات الإباضة ولكن لا يعول على ذلك كثيراً.

ثمة نوعان رئيسيان من المركبات البروجستوجينية:

- البروجسترون ومشتقاته: ديدروجيسترون - dydrogesterone، هيدروكسي بروجسترون، ميدروكسي بروجسترون (العمر النصفى 28 ساعة)، إلخ.
- مشتقات التستوستيرون: نورثيسترون norethisterone وطلبيته الدوائية إيثينوديول ethynodiol (العمر النصفى 10 ساعات)، ليفونورجيستريل levonorgestrel، ديزوجيستريل desogestrel، جيستودين gestodene، جيسترونول gestronol، نورجيسستيمات norgestimate.

يمكن أن تسبب هذه المركبات أو مستقبلاتها (عدا البروجسترون وديدروبروجسترون) الإسترجال والتذكير الجنيني fetal virilisation إلى نقطة حدوث الالتباس ambiguity الجنسي عند استعمالها الشديد خلال الحمل (راجع أيضاً منع الحمل).

يستعمل ميغيسترونول Megestrol في السرطان فقط؛ يسبب أوراماً في الثدي عند كلاب الصيد.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS راجع الحرائك الدوائية آنفاً للهرمونات الجنسية.

الاستعمالات USES

إن الاستعمالات السريرية للعوامل البروجسترونية غامضة، تستعمل كجزء من موانع الحمل وكمعالجة بالإعاضة الهرمونية الإيضية والتالية للإياس (راجع أعلاه).

تتضمن الاستعمالات الأخرى المحتملة:

- اضطرابات الحيض، مثل غزارة الطمث menorrhagia، انتباز بطانة الرحم، عسرة الطمث والتلازمة السابقة للحيض
- سرطان الثدي وبطانة الرحم.

المستحضرات PREPARATIONS

تتضمن البروجيستوجينية المتوافرة (يستعمل بعضها فقط

في المستحضرات المشتركة) ما يلي:

- فمويًا: نورثيسترون، ديدروجيسترون، جيستودين، ديزوجيستريل، ليفونورجيستريل، ميغيسترونول، ميدروكسي بروجسترون.
- تحاميل أو فرازج: (للاستعمال المهبلية): البروجسترون.
- حقنًا: بروجسترون، هيدروكسي بروجسترون، ميدروكسي بروجسترون.

التأثيرات الضائرة للاستعمال المطول Adverse effects of prolonged use

تتضمن الاسترجال (virilisation) (راجع أعلاه)، ارتفاع ضغط الدم، والاتجاه الضائر في شحوم الدم. قد يمتلك الجيستودين، والديزوجيستريل والنورجيسستيمات ألفة أقل لمستقبلات الأندروجين ولذا فهي ذات أثر قليل غير مفضل على شحوم الدم؛ لكن قد يمتلك أول مركبين من هذه المركبات أخطاراً أعلى لحدوث الخثار thrombosis.

مضادات البروجيستوجينات

Antiprogestogens

يعتمد الحيض (في الطور الأصفرى luteal) على البروجسترون، والنزف الرحمي يتبع مناهضة البروجسترون. يعتمد الحمل على البروجيسترون (الانغراس، تنبيه بطانة الرحم، تثبيط تقلص الرحم وتشكل المشيمة)، وإن مناهضة البروجسترون يتبعه الإجهاض في الحمل المبكر.

ميفيستون Mifepristone هو مناهض تنافسي صرّف للمستقبلات البروجسترونية والقشرانية السكرية. أظهرت التجارب السريرية للاستعمال الفموي لمريضات العيادات الخارجية في المستشفى بأنه مأمون وفعال في إنهاء الحمل. تعزز نجاعته إذا أعطي بعد استعماله البروستاغلاندين (جيميروست Gemeprost) (مهبلياً) مما ينتج عنه تقلصات رحمية (معدل النجاح يرتفع من 85% إلى أعلى من 95%). تتضمن التأثيرات الضائرة للمعالجة المركبة حدوث الغثيان والقيء، الدوخة، الوهن، الألم البطنى أما النزف الرحمي فقد يكون قليلاً. يمنح الميفيستون الفرصة أيضاً لإنهاء الحمل في الثلث المتوسط mid - trimester. ازداد إنهاء الحمل على نحو متواتر

تنظيم الخصوبة Fertility regulation

العقم Infertility

إن معالجة العقم في كلا الجنسين عمل متخصص على نحو كبير، يتطلب فهم التفاصيل الفيزيولوجية للتناسل وتحليل السبب.

وبحسب السبب فإن العوامل التالية التي وصفت سابقاً تستعمل كما يلي:

عند النساء: لإحداث الإباضة

- الهرمون الوطائي: غونادوريلين gonadorelin راجع أعلاه.
- هرمونات الغدة النخامية الأمامية: الهرمون المنبه للجريب (راجع أعلاه) ومُوجِّهُ الغُدَّةِ التَّناسِلِيَّةِ المشيمائية.
- مضادات الإستروجينات: كلوميفين، إلخ. (راجع أعلاه).
- بروموكريبتين Bromocriptine من أجل فرط برولاكتين الدم (راجع أعلاه).

عند الرجال: لتعزيز الإنطاف: تستخدم العوامل نفسها المستعملة من أجل الإباضة؛ لا تفيد الأندروجينات ما لم يكن هناك قصور غدي تناسلي.

منع الحمل بالأدوية والهرمونات

Contraception by drugs and hormones

إن متطلبات منع الحمل الهرموني الناجح صارمة، لأنه سوف يستعمل من قبل ملايين الناس الأصحاء. الذين يرغبون بفصل العلاقات الجنسية عن الإنجاب. يجب أن يتصف مانع الحمل المثالي بما يلي:

- يجب أن يكون مأموناً جداً، بالإضافة إلى فعاليته العالية.
- يجب أن يكون فعله سريع التأثير وقابلاً للعكس تماماً وبسرعة، حتى بعد سنوات من استعماله المستمر.
- يجب ألا يؤثر على الشبق libido.

يعوّل في الحقيقة على الطرق البديلة بدرجة أقل مما يقتضي لأن استعمالها سوف يؤدي إلى حمل غير مرغوب فيها مع إزعاجاتها المرافقة؛ معدل الوفيات والمَرَاضَة، لذا يجب أخذها

نتيجة لزيادة عدد المتلازمات الوراثية استجابة للتشخيص ما قبل الولادة في هذه المرحلة.

قد تختلف الدلائل الإرشادية في التفاصيل وتتضمن التدابير العامة ما يلي:

- من أجل الحمل حتى عمر الأسبوع عندما يكون الجنين عيوباً تصنيفياً، يعطى 600 ملغ من mifeprestone عن طريق الفم ويتبعها بعد 36-48 ساعة استعمال gemeprost بمقدار ملي غرام واحد عن طريق المهبل.
- من أجل الإجهاض الطبي في الأثلوث المتوسط (13 - 24) أسبوعاً، يعطى 600 ملغ من mifeprestone عن طريق الفم ويتبعها بعد 36 - 48 ساعة استعمال gemeprost بمقدار ملي غرام واحد كل ثلاث ساعات عن طريق المهبل حتى جرعة 5 ملغ أعظمية.

مشتقات بروجسترونية أخرى

Other progesterone derivatives

دانا زول Danazol (دانول Danol) هو مشتق من البروجستوجين، إيثيسترون Ethisterone، يمتلك فعالية ناهضة جزئية أندروجينية partial agonist androgen وصف بأنه أندروجين "مُعَوَّق" androgen "impeded"، يمتلك فعالية بروجسترونية قليلة. هو مشط انتقائي نسبي لإفراز مُوجِّهُ الغُدَّةِ التَّناسِلِيَّةِ النُّخَامِيَّةِ (LH الحائِة الملوثة، FSH الهرمون المنبه للجريب) ولذا فهو يؤثر على توج الإفراز في منتصف الدورة الحضية أكثر من الإفراز الأساسي. ينقص وظيفة المبيض، يؤدي إلى تبدلات ضمورية في البطانة الرحمية وأماكن أخرى (منتبذة ectopic) مثل انتباز بطانة الرحم. ينقص الإنطاف عند الذكر. يحدث تأثيرات أندروجينية غير المرغوبة عند النساء (العُد Acne، الزبب "كثرة الشعر"، نادراً ضخامة البظر).

يستعمل الدانا زول على نحو رئيسي في: انتباز بطانة الرحم، التهاب الثدي الكيسي الليفي، الشدي، البلوغ المبكر، غزارة الطمث والوذمة الوعائية العصبية الوراثية.

جيسترونون Gestrinone مشابه للدانا زول.

- الإستروجين والبروجستوجين (توليفة وتعطى بأسلوب طورى phascd).
- البروجيستوجين وحده.

توليفة موانع الحمل⁸ (الحبة)

COMBINED CONTRACEPTIVES (THE PILL)

استعملت توليفة موانع الحمل الفموية من الإستروجين والبروجستوجين على نحو واسع منذ عام 1956. تتضمن آليتها الرئيسية تثبيط الإباضة (البند 4 السابق) من خلال تثبيط إفراز مُوجِّهة الغُدَّة التَّناسِلِيَّة من الوطاء. بالإضافة لحدوث تبديل في بطانة الرحم، إذ يصبح الانغراس أقل احتمالاً (البند 7 السابق) ويصبح مخاط عنق الرحم أكثر لزوجة ويعيق مرور النطاف (البند السابق).

الإستروجينات Oestrogens لا يعول عليها وحدها بصفة كاملة، قد تسبب الجرعة الضرورية، الانصمام الخثاري وسرطان بطانة الرحم.

البروجستوجينات (بروجسترون⁹ المفعول) - Progestogens تستعمل وحدها في تثبيط الإباضة لتصل حتى 40% من الدورات الحيضية، حيث تجعل مخاط عنق الرحم أقل سهولة لنفاذية النطاف وتحرض على تبدلات إفرازية مبسرة premature في بطانة الرحم، وتمنع بذلك حدوث الانغراس implantaion. ثمة عُرضة لحدوث النزف الاختراقي ويُسبب بعض هذه المركبات ارتفاع ضغط الدم ونزعة ضائرة adverse trend في شحوم الدم والمرض الشرياني.

تعطى الجرعة الملائمة من الإستروجين + البروجسترون ثقة ممتازة مع التحكم الجيد في الدورة الحيضية. ينطبق الوصف التالي على هذه المستحضرات المُولَّفة (المركبة).

التوليفة The combination يُبدأ بالتوليفة على نحو ملائم في اليوم الأول من الدورة (اليوم الأول من الحيض) ويستمر حتى اليوم 21 (تكون ذات فعالية مباشرة، تثبيط الإباضة

بالحسبان عند تقرير أي من اختطارات منع الحمل الهرموني تُعد مقبولة.

الطرز المحتملة ومقرات الفعل

POSSIBLE MODES AND SITES OF ACTIONS

1. التثبيط المباشر للإنطاف: يقدم العديد من المشكلات التي تتضمن التأخر في بدء التأثير الناجم عن خزن النطاف الناضجة حتى يتم دفعها أو حتى تموت الشائخة.
2. التثبيط غير المباشر للإنطاف من خلال كبت Suppression نشاط الوطاء/التخامية الذي تسيطر عليه، مثل توليفة البروجسترون - أندروجين؛ راجع الغونادوريلين.
3. الطرق المناعية (اللقاحات)، بتحريض الأضداد تجاه مُوجِّهة الغُدَّة التَّناسِلِيَّة، أو النطاف، أو مكونات أخرى في العملية الإنجابية عند الجنسين، وهذه الطرق متطورة.
4. يُمثل تثبيط الإباضة مشكلة بيولوجية مختلفة وأسهل. ليس هناك حاجة لكبت التشكل المستمر للأعراس gametes، كما هو الحال عند الذكر، لكن فقط لمنع إطلاقها من المبيض بحوالي 13 مرة في السنة. إما بتثبيط مُوجِّهة الغُدَّة التَّناسِلِيَّة التخامية أو جعل المبيض غير مُستجيب لها.
5. الوقاية من الإخصاب: قد يجعل السبيل التناسلي وعراً (غير مضياف inhospitable) للنطاف، بتبديل مخاطية عنق الرحم مثلاً أو وظيفة البوق tube.
6. الأدوية المضادة للزيجوت antizygotic drugs (اللقاح): طُوِّرت مركبات فعالة عند الجرذان.
7. تثبيط الانغراس: لا يحدث الانغراس ما لم تكن بطانة الرحم في حالة صحية، ويعتمد هذا على التوازن الدقيق بين الإستروجين والبروجسترون. يمكن لهذا التوازن أن يضطرب بسهولة.
8. استعمال مبيدات النطاف spermicides في المهبل (تستعمل توليفة مع طرق منع الحمل الحائلة barrier. يعد هذا مانع حمل كيميائي وليس هرمونياً؛ تحتوي اللوالب على النحاس، الذي يبيد الأعراس.

منع الحمل الهرموني عند النساء - Hormonal contra-

ception in women

⁸ (اكتسبت كلمة "الحبة" pill الشيوع في كل من الاستعمال المهني والشعبي والتي تعني "مانع الحمل الفموي"، فاقدة بذلك المعنى الصيدلاني التقني الدقيق).

مظاهر هامة Important aspects

الخصوبة اللاحقة Subsequent fertility. بعد التوقف عن حبوب منع الحمل، تعود الخصوبة لطبيعتها عند النساء بالعمر الذي وصلت إليه، على الرغم من إمكانية تأخر الحمل لعدة أشهر عند النساء الأصغر سناً وتصل إلى السنة عند النساء الأكبر سناً مقارنة مع الطرق المستعملة الأخرى.

التأثير على الحمل الحالي Effect on an existing pregnancy. على الرغم من أن البروجستوجينات تستطيع تذكري masculinise الجنين الأنثى، فإن جرعات منع الحمل تكون منخفضة بحيث يكون اختطار الأذى منخفض جداً على الحمل غير المشخص، قد يكون أقل من واحد بالألف (إن خلفية وقوع العيوب الولادية 1 - 2%).

السرطان Carcinoma قد لا يتأثر وقوع سرطان الثدي وعنق الرحم أو يزداد قليلاً؛ أما الورم الكبدى (النادر جداً) فيزداد. يبدو أن الاختطار على الحياة أقل من التدخين المعتدل (10 سجائر يومياً). تنقص سرطانة المبيض وبطانة الرحم على نحو جوهري. ليس هناك تعديل في وقوع السرطان بالإجمال.

التأثير على الحيض Effect on menstruation (إنه ليس حياً حقيقياً، راجع أعلاه) عموماً ينظم الحيض وينقص فقدان الدم، لكن قد يحدث انقطاع الطمث (الضهي). قد يحدث عند بعض النساء نزف "اختراقي" breakthrough bleeding بين الحيضين، ولا سيما في البداية ولكن قلماً يستمر ذلك لأكثر من عدة دورات. ينخفض التوتر السابق للحيض dysmenorrhoea وعسرة الطمث premenstrual tension كثيراً.

الشبق Libido يخضع كثيراً للتأثيرات النفسية الاجتماعية، ونزع الخوف من الحمل ربما يسمح بالحمل للمرة الأولى. قد يكون التأثير الفارماكولوجي المباشر (التخفيف) نادر الحدوث. وهناك بينة evidence على كبت الزيادة الطبيعية في النشاط الجنسي البدني عند الأنثى في زمن الإباضة¹¹.

(الأولى). تتبع بفترة سبعة أيام لا تؤخذ فيها الحبة، يحدث النزف خلالها عادة. وبعد ذلك، وبغض النظر عن النزف، يبدأ مساق course جديد من 21 يوماً، وهكذا: تؤخذ مثلاً الأقراص الفعالة يومياً لمدة ثلاثة أسابيع خارج الأيام الأربعة⁹. ومن أجل المطاوعة compliance السهلة فإن بعض الحبوب المركبة موضبة packed بحيث تستطيع المرأة أن تأخذ قرصاً واحداً كل يوم بدون انقطاع (21 فعالة ثم 7 وهمية).

لا يبدأ بالمساق course في بعض الحالات باليوم الأول من الحيض ولكن باليوم الثاني إلى الخامس (ليعطي شهراً كاملاً بين الدورات الحيضية منذ البداية). ثمة طريقة بديلة لمنع الحمل يجب عندئذ أن تستعمل حتى تؤخذ الحبة السابعة، إذ قد لا تُكَبَّت الإباضة الأولى عند النساء ذوات الدورة الحيضية القصيرة.

يجب أن تؤخذ الحبة بالزمن نفسه تقريباً (ضمن 12 ساعة) كل يوم لتوطيد الروتين¹⁰. إن النزف الشهري الذي يحدث بعد يوم أو يومين من إيقاف إعطاء الهرمون الفعال هو نزف الامتناع الهرموني وليس حياً طبيعياً. إن النزف ليس ملمحاً أساسياً لمنع الحمل الفموي، لكن النساء تعودن على النزف الشهري ولذا فالنزف يزود باطمئنان عن غياب الحمل.

أظهر العديد من التحارب الميدانية field trials بأن أخذ التوليفات الإستروجينية البروجستوجينية بدقة بحسب التعليمات، هو مانع الحمل العكوس الأكثر موثوقية المعروف. (إن مُدَنَحَرَات المركبات البروجستوجينية واللولاب المطلقة للبروجستوجين هما أقرب منافسين لحبوب منع الحمل الفموية).

⁹ (على الرغم من الالتزام الصارم بذلك، فإن النساء قد تحمل أحياناً بهذا التدبير، بسبب تطور الجريبات المبكر مثلاً. عند حدوث ذلك ترغب النساء بمتابعة منع الحمل الهرموني، بتدبير آمن بإعطاء الهرمون لمدة 24 يوماً وبفاصل 4 أيام).

¹⁰ قد يكون من التدبير أيضاً إخبار المريضة كيف تعمل الحبة: أظهر السجل الطبي لإحدها بأنه خلال الأشهر الثلاثة السابقة استلمت إمداداً لمدة 6 أشهر من حبوب منع الحمل. هل فقدت بعضها أو هل أخذ أحد ما الحبوب؟ بعد توقف حمل، حددت بأنها كانت تأخذ حبتين يومياً واحدة من أجل زوجها وواحدة من أجل عشيقها Lancet 2000 356:1118.

المضاعفات القلبية الوعائية - Cardiovascular complications. يزداد وقوع الانصمام الخثاري الوريدي عند اللواتي يستعملن حبوب منع الحمل القموية. ويكون الوقوع قليلاً بحبوب تحوي 20 - 35 ميكروغرام ويزداد تدريجياً بحبوب 50 ميكروغرام و100 ميكروغرام؛ لا يعرف فيما إذا كان هناك اختلاف ما بين الجرعات 20 - 35 ميكروغرام. تنحصر الزيادة القليلة في فرط ضغط الدم، الحوادث الدماغية الوعائية واحتشاء عضل القلب الحاد عند المدخنات بصفة رئيسية.

يبدو بأن المرض الشرياني أيضاً يتصاحب مع نوع البروجستوجين الموجود في الحبة المركبة. يبدو أن الحبوب من الجيل الثالث تحمل اختطراً أعلى على الخثار الوريدي¹²، لكن تمتلك اختطراً أقل على الخثار الشرياني لأن نشاطها الأندروجيني المنخفض يؤدي إلى ارتفاع قليل في مستويات HDL أكثر من الحبوب القديمة¹³. لا تؤثر حبوب البروجستوجين فقط progesterone-only pill على التخثر بدرجة هامة significantly.

الجراحة الكبرى Major surgery (عند اللواتي يستعملن موانع الحمل الإستروجينية - البروجستوجينية والمعالجة بالإعاضة الهرمونية التالية للإياس). يُنصح بالامتناع عن موانع الحمل القموية بسبب إضافة اختطار الانصمام الخثاري الوريدي (تسبب الجراحة انخفاضاً في مضاد الترومبين) لمدة أربعة أسابيع قبل جميع العمليات على الطرف السفلي، أو أي جراحة كبرى انتقائية إن كان ذلك ممكناً من الناحية العملية (ثم البدء ثانية من الحيض الأول الحادث بعد أكثر من أسبوعين من الجراحة). لكن بسبب زيادة عوامل

التجلط التي قد تستمر لعدة أسابيع وبوجود اختطار حدوث الحمل يجب أن نراعي ذلك (يجب استعمال مانع حمل بديل ببساطة). إن البديل في الحالات الإسعافية هو استعمال الهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض (على الرغم من أن هذا لا يعاكس جميع تأثيرات الإستروجين على التخثر) والوسائل الأخرى (التنبية الميكانيكية للعائد الوريدي) للوقاية من الخثار التالي للجراحة. تنشأ مشكلة مشابهة لذلك مع التثبيت المطول Prolonged immobilisation الناجم عن أسباب أخرى.

الوظيفة الكبدية Hepatic function قد تضعف إذ إن قدرة الاستقلاب الدوائي (قد يزداد العمر النصفى للأنتيبيرين Antipyrine، هو المشعر العام لقدرة الاستقلاب الدوائي drug metabolism capacity -، بنسبة 30%). يُعد المرض المراري شائعاً، ويحدث الورم الغدي في الخلايا الكبدية الكَثِيرُ الأوعية Highly vascular hepatocellular adenomas (نادر).

شتر عنق الرحم الخارجي Cervical ectropion (تآكل erosion) يتضاعف وقوعه (وهو حالة غير مؤذية).

داء كرون Crohn's disease يصبح أكثر تواتراً.

نقص تحمل الغلوكوز Decrease glucose tolerance ربما يحدث نتيجة نقص التأثير المحيطي لفعل الأنسولين.

البروتينات الشحمية البلازمية Plasma lipoproteins. قد تصاب البروتينات الشحمية البلازمية على نحو ضائر adversely؛ وتكون أقل إصابة عندما يكون البروجستوجين المستعمل هو الديزوجيستيريل أو عندما تستعمل جرعة منخفضة من النورثيسترون norethisterone.

بروتينات البلازما Plasma proteins. تسبب الإستروجينات ازدياداً في البروتينات، ولاسيما الغلوبولينات التي ترتبط مع الهيدروكورتيزون، الثيروكسين والحديد. ولذا يزداد التركيز البلازمي الإجمالي للسواد المرتبطة، لكن التركيز الحر للمادة الفعالة يبقى طبيعياً. ويمكن أن يضل ذلك الاختبارات التشخيصية، مثل الوظيفة الدرقية. يستمر هذا التأثير حوالي ستة أسابيع بعد انقطاع الإستروجين.

¹² يقدّر أن 30 نائبة من الانصمام الخثاري الوريدي قد حصلت لدى 100,000 امرأة تستعمل حبوب منع الحمل بالمقارنة مع 15 لكل 100,000 تستعمل الجيل الثاني من الحبوب (المعدل بدون استعمال الحبوب هو 8 لكل 100,000).

¹³ Spitzer W O et al 1996 Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. British Medical Journal 312: 83 - 88.

التأثيرات الضائرة الأخرى Other adverse effects

كثيراً ما تظهر التأثيرات الضائرة في أغلب الأحيان وبوضوح منذ البداية بسبب الإستروجين، التي تتضمن: الغثيان ونادراً القيء، إزعاج الثدي، احتباس السوائل، الصداع (ازدياد الشقيقة)، النّوأم، الإزعاج البطني، النحيج Discharge أو الجفاف المهبلين. قد يحدث الاكتئاب ولكن لا ينجم بمعظمه عن موانع الحمل عند مستعملات حبوب منع الحمل.

يُعد ما سبق دلائل ارشادية للاستعمال.

موانع الاستعمال المطلقة Absolute contraindications

تتضمن:

- التاريخ الشخصي للإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي، الداء الشرياني أو القلبي أو عوامل الاختطار الوخيمة أو المتعددة لهذه الأمراض

- هجمات ثوب نقص التروية الدماغية العابر دون صداع

- التهاب الكبد العدوائي infective hepatitis، حتى بعد ثلاثة أشهر بعد أن تصبح اختبارات الكبد الوظيفية طبيعية، وأدواء الكبد الأخرى التي تتضمن اضطرابات الإفراغ الكبدي، مثل اليرقان الركودي الصفراوي، متلازمات دوين

— جونسون Dubin Johnson وروتور Rotor syndrome.

- الشقيقة، إذا كان هناك أورة aura نموذجية، ملامح بورية، أو إذا كانت الشقيقة وخيمة واستمرت لأكثر من 72 ساعة على الرغم من المعالجة، أو إذا عولجت بمشتقات الإرغوت (الاستعمال الحذر مقبول إذا لم توجد أورة أو ملامح بورية، أو إذا كانت مضبوطة بناهضة مُستقبلة 5-هيدروكسي تريتامين 1- $5HT_1$).

- سرطانة الثدي أو السبيل التناسلي، السابق أو الحالي.

- تتضمن الحالات الأخرى: الذئبة الحمامية المجموعية، البرفيرية، ما يتلو following تفريغ الرحي العدارية الشكل (حتى تصبح التراكيز البولية والبلازمية مُوجّهة الغُدَد التناسلية طبيعية)، النزف المهلي غير المشخص.

موانع الاستعمال النسبية أو محاذير الاستعمال Relative

contraindications or uses with caution تتضمن:

- التاريخ العائلي للانصمام الخثاري الوريدي، الداء الشرياني أو حالة بروثروميبينية معروفة، مثل العامل الخامس ليدن Leiden (ينصح باستقصاء التخثر قبل المعالجة).

- قد تُؤرث الإصابة بالسكري أو يُعسر تضيق السكري (الاجتناب عند وجود مضاعفات سكرية).

- فرط ضغط الدم (الاجتناب إذا كان ضغط الدم يزيد عن 100/160 ملم زئبقي)

- إن التدخين أكثر من 40 سيجارة يومياً (15 سيجارة يومياً يعزز اختطار المرض الدوراني ثلاثة أضعاف)، ويعد مانع استعمال مطلق عند النساء بعمر أكبر من 35 عاماً.

- العمر أكثر من 35 عاماً (الاجتناب بعمر أكبر من 50 عاماً).

- السمنة Obesity (اجتنابها إذا كان منسوب كتلة الجسم BMI يزيد عن 39 كغ/م²)

- التثبيت immobility المديد، مثل ذلك الناجم عن جبس الساق، الحجز في السرير.

- الإرضاع من الثدي (حتى الفطام أو ستة أشهر بعد الولادة).

مدة الاستعمال Duration of use لا تعزز مدة

الاستعمال نفسها عوامل الاختطار. إذ ينجم ازدياد الاختطار عن مدة الاستعمال المتزايدة مع ازدياد العمر. يُعرض أسلوب مواجهة الإياس المشكلة بوضوح. لأن النزف الدوري سوف يستمر بحدوثه تحت تأثير الأدوية حتى بعد الإياس الطبيعي، أن الطريقة الوحيدة لتقرير ما إذا كان يجب التخلي عن مانع الحمل على نحو دائم هي التخلي عنه لمدة 3 أشهر سنوياً (واستعمال طريقة أخرى) لملاحظة استئناف الحيض الطبيعي؛ أو إيقاف حبوب منع الحمل المركبة لمدة شهر واحد وقياس تركيز FSH/LH في الدم، الذي يشير إلى الحالة الوظيفية للنخامية.

المنافع الإضافية لمنع الحمل

Benefits additional to contraception

يفترض دائماً أن تكون التأثيرات الجانبية على شكل سمات

مرجحة لفعل الدواء، لكن يمكن أيضاً أن تكون سارة أحياناً. تتصاحب حبة الإستروجين + البروجستوجين مع تناقص اختطار كيسات المبيض الوظيفية وسرطان باطن الرحم ومرض الثدي السليم Benign؛ تنقص من اختطار أورام الرحم اللغمية ومن نزفها؛ يصبح الحيض منتظماً وفقدان الدم ليس مفرطاً؛ يترافق الحيض بتوتر ما قبل الحيض وعسرة طمث بدرجة أقل. عندما يؤلف الإستروجين مع مضاد أندروجيني سيبروترون أسيتات Cyproterone acetate كعامل بروجستروني ("ديانيت Dianette") تكون الحبة المركبة مفيدة في معالجة العدّ (حب الشباب Acne) عند النساء الشابات.

استنتاجات Conclusions

- ثمة اختطار من حدوث الحمل.
- تعدّ التأثيرات الضائرة الخطيرة للحبوب المركبة نادرة و"قلما يبقى الحدث النادر لعدة مرات"¹⁴.
- لا تتوافر الأرقام الدقيقة للاختطار بالمستحضرات الحالية المنخفضة الجرعة. إذ استعملت الدراسات الرئيسية، التي تضمنت 23000 امرأة، مستحضرات ذات جرعة أعلى ولم يُستطع تكرارها لمرات عديدة (بسبب كلفتها اللوجستية) لتبقى مواكبة للتطورات.
- لا يتأثر معدل الوفيات الإجمالي بين اللواتي يستعملن الحبوب (ولديهن عوامل اختطار منخفضة) أو يزداد قليلاً فقط.

المستحضرات التوليفية الإستروجينية البروجستوجينية Formulations of oestrogen-progestogen combination

الإستروجين: إيثينيل إيستراديول أو ميسترانول.

البروجستوجينية (البروجسترونية المفعول)

• الجيل الثاني: نوريثيستيرون، ليفونورجيستريل

• الجيل الثالث: ديزوجيستريل، جيستودين، نورجيستيما.

موانع الحمل الفموية المشتركة Combined oral

contraceptive: تُحدد موانع الحمل الفموية المشتركة كجيل ثانٍ أو ثالث من خلال مكرنات البروجستوجين (الجيل الأول متروك obsolete). تسمى موانع الحمل التي تحتوي مقداراً ثابتاً من الإستروجين والبروجستوجين في كل حبة فعالة "بأحادية الطور" Monophasic. تستخدم في الحبوب الأخرى نسب مختلفة بين الإستروجين والبروجستوجين، وهي إما (ثنائية الطور) أو (ثلاثية الأطوار) ضمن الدورة الحيضية. تكون جرعة البروجستوجين منخفضة في البداية وأعلى في النهاية، بينما يبقى الإستروجين ثابتاً أو يرتفع قليلاً في منتصف الدورة. أما الغرض فهو تحصيل منع حمل فعال مع افتتال distortion أدنى في النظم الهرموني الطبيعي. تتضمن ميزات هذه الطرق تناقص التبدلات الاستقلابية الضائرة، مثل شحوم الدم، وتناقص في طراز النزف الشهري المعول عليه بدون فقدان نجاعتها كمانعة للحمل. تتضمن المستحضرات باينوفام Binovum، ترينوفام Trinovum، لوجينون Logynon. يقدر الآن بأن المستحضرات السابقة كانت تحتوي كمية من الإستروجين أكثر مما هو ضروري للنجاعة efficacy. يبدو أن العشرين ميكروغرام هي تحت الحد الذي يفقدها نجاعتها بدرجة خطيرة عند المريضات اللواتي قد تكون إنزيمات الكبدية محرضة induced، مثلاً، يفضل عند اللواتي يستعملن أدوية مضادة للصرع أو بعض الأدوية المضادة للروماتيزم أن يستعملن مستحضراً يحتوي 50 ميكروغرام أو أكثر من الإستروجين لاجتناب فقدان النجاعة الناجمة عن زيادة استقلاب الإستروجين (التخلص من النرف الاختراقي هو دليل على كفاية الجرعة).

اختيار التوليفة الإستروجينية البروجستوجينية

choice of oestrogen - progestogen combination

ثمة خيار واسع من المستحضرات:

• مستحضرات منخفضة الإستروجين (20 ميكروغرام) مع

المنخفضة البروجستوجين، مثل لوسترين 20 (Loestrin

20)، ميرسيلون (Mercilon)، فيموديت (Femodette).

• مستحضرات منخفضة الإستروجين مع المرتفعة

البروجستوجين، مثل أوفران 30 (Ovran 30)، إوجينون 30

Guillebaud J 1989 The pill. Oxford University Press. A¹⁴
general reference for all practical aspects of use

تبديل المستحضر Changing preparation. إذا كانت

المرأة غير سعيدة. مستحضر ما فقد تبدله. مستحضر آخر يحتوي جرعة مختلفة من الإستروجين و/أو البروجسترون. يجب البدء بالمستحضر الجديد في اليوم الذي تنتهي فيه من الدورة بالمستحضر السابق. إذا جرى ذلك فلا يوجد اختطار لحدوث الحمل.

النزف الاختراقي Break-through bleeding (نزف) بالأيام التي تؤخذ فيها الحبة الفعالة) يمكن أن يعني ذلك تطلب جرعة أعلى من الإستروجين أو البروجسترون. يلاحظ بأن الحبوب الفائتة أو المتأخرة، التأثير الدوائي (راجع) أو العدوى المنقولة جنسياً مثل الناجمة عن المتدثرة Chlamydia، قد تسبب أيضاً نزفاً اختراقياً.

منع الحمل المقتصر على البروجستوجين**PROGESTOGEN – ONLY CONTRACEPTION**

يؤخذ المستحضر الفموي *the oral formulation* ("الحبة الصغيرة") كل يوم، يجب أخذها في الوقت نفسه كل يوم (خلال 3 ساعات). إن حبة منع الحمل التي تقتصر على البروجستوجين أقل فعالية ولكنها أكثر أماناً (إذ لا تأثير لها على تخثر الدم) من المستحضرات المشتركة.

الغرسات تحت الجلد *subdermal implantation* التي تطلق الهرمون ما زالت قيد الاستعمال؛ يمكن نزعها جراحياً في حال تطور التأثيرات الضائرة أو الرغبة في الحمل. تحتوي العيدان المرنة *flexible rod* على سبيل المثال الإيتونورجيستريل *etonorgestrel* (إمبلانتون *Implanton*) وتغرز في السطح السفلي من الذراع العلوي وتحقق منع الحمل لمدة ثلاث سنوات (سنتين عند النساء المصابات بفرط الوزن بسبب التراكم الدموي المنخفضة لديهم). يجب نزع العيدان بعد انقضاء مدة الفعالية.

البروجستوجين داخل العضل Intramuscular proge-

stogen. تُعادل الحقنة المذخريّة بنجاحاتها الحبوب المُشتركة لمدة 3 أشهر وتُعد بديلاً عنها. وتعمل على تثبيط الإباضة، وتجعل مخاط عنق الرحم أيضاً غير نفوذ للنطاف.

إن منع الحمل المقتصر على البروجستوجين ملائم ولاسيما

• مستحضرات مرتفعة الإستروجين (50 ميكروغرام) مع المنخفضة البروجستوجين أو المرتفعة البروجستوجين مثل أوفران *Ovran* والنورينيل *norinyl-1*.

يجب وصف الهرمون بجرعة إجمالية منخفضة عموماً بحيث تكون ملائمة (ضبط جيد للدورة وتأثيرات جانبية صغرى)، ويجب البدء بالمستحضر الأول الذي ذكر قبل قليل، لتمييز أن المطاوعة التي تُعد هامة خصوصاً بجرعة 20 ميكروغرام.

مشكلات شائعة Common problems

الحبة الفائتة Missed pill: يشير التالي إلى الحبة المشتركة (راجع لاحقاً من أجل حبة البروجسترون فقط).

• إذا تم تذكر الجرعة المحذوفة *omitted* خلال 12 ساعة فيجب أخذها فوراً وتؤخذ الجرعة التالية في زمنها المعتاد.

• إذا انقضى أكثر من 12 ساعة، يتبع الإجراء نفسه المذكور سابقاً ولكن يجب إضافة استعمال منع الحمل العازل لمدة سبعة أيام (أو الامتناع). حيث يعود التأثير المُحصن لمخاط عنق الرحم خلال 48 ساعة، ويُحتاج لمدة سبعة أيام لضمان التثبيط الفعال للإباضة الذي يمكن أن يتدنى بالحبة الفائتة¹⁵.

وقد ترتبك المرأة بسبب التدبير الذي يتضمن أخذ الحبة كل يوم (الحبوب الرومية) وستحتاج إلى النصيحة.

انزعاج الأمعاء الداغل Intercurrent gut upset. إذا

تقيأت المريضة الجرعة؛ أو إذا حدث القيء بعد ثلاث ساعات من تناول الحبة فيجب التصرف وكأن الحبة قد فاتتها (أعلاه). يمتص الهرمون بسرعة ولكن في حالة الإسهال الوخيم فقط قد تتداخل بدرجة هامة مع النجاعة¹⁶. ولكن في حال وجود الشك، من الحكمة استعمال طريقة العازل لمدة سبعة أيام بعد النائية Episode.

¹⁵ إذا كانت هذه الأيام السبعة في البداية الروتينية المقصودة للأيام خالية من الحبوب، فإن الدورة التالية يجب أن تتبع بدون فجوة، ولذا يتأخر الحيض لمدة شهر (رابطة تنظيم الأسرة Family Planning Association).

¹⁶ Orme M et al 1991 Unintended pregnancies and contraceptive use. British Medical Journal 302:789.

ثلاثة أشهر. عندما يحقن ما بين اليوم الأول والخامس من الدورة الحوضية، فإن منع الحمل يبدأ مباشرة. إما إذا أعطي بعد اليوم الخامس، فإن ذلك يتطلب استعمال منع الحمل الحائلي لمدة سبعة أيام. يمكن البدء بالديو بروفيرا في خلال الأيام الخمسة الأولى من الولادة أو الإجهاض؛ إن البدء المباشر بعد الولادة قد يسبب نزفاً ثقيلاً، ولذا فالانتظار حتى الأسبوع السادس بعد الولادة هو الأفضل.

يُفرغ الميذروكسي بروجسترون أسيتات ومستقبلاته في لبن الثدي، لذا يجب الانتظار حتى الأسبوع السادس من الولادة عند النساء المرضعات قبل البدء بالديو بروفيرا عندها يصبح الجهاز الإنزيمي عند الرضيع أكثر نضجاً. يعدّ النوريثيسترون إيننتات 200 ميلي غرام (نوريثيسترات Noristerat) أقصر فعلاً من الديو بروفيرا، أي ثمانية أسابيع، ويستعمل لمنع الحمل بعد إعطاء لقاح الحصبة الألمانية (rubella) وحتى يبدأ أثر استئصال الأسهر vasectomy عند القرين. يمكن استعماله لمدة طويلة ولكن لنساء محدّدات فقط.

منع الحمل التالي للجماع (صباحاً بعد الحبة)¹⁷ ومنع الحمل التداركي

POSTCOITAL (morning after pill) AND EMERGENCY CONTRACEPTION

إن الاختطار الإجمالي للحمل التالي لاتصال وحيد غير مُحصّن في أي يوم في الدورة الحوضية هو حوالي 2 - 4%. يكون الاختطار من فعل وحيد أعلى (20 - 30%) في الأيام قبل الإباضة وبعدها مباشرة. يمكن التوقي من الحمل قبل الانغراس بعرقلة الترتيبات الهرمونية الطبيعية؛ قد يكون طرز فعلها بتأخير الإباضة أو منعها أو الوقاية من انغراس البيضة المخصبة.

قد يكون منع الحمل التالي للجماع ناجحاً حتى 72 ساعة بعد فعل وحيد من الاتصال غير المحصن. تتضمن الطريقة الشائعة أخذ حبة واحدة من الليفونورجيستريل 750 ميكروغرام (ليفونيل 2: Levonelle 2) حالماً يمكن ذلك بعد الاتصال ثم تؤخذ الحبة الثانية بعد 12 ساعة (لكن ليس بعد

عند النساء اللواتي لديهن مانع مطلق لاستعمال الإستروجين، مثل وجود سوابق الانصمام الخفاري، عند المدخنات بعسر أكثر من 35 عاماً (اللواتي يرفضن الإقلاع عنه)، وعند المصابات بالسكري. لا يعدّ فرط ضغط الدم مانع استعمال مطلق لمعظم الحبوب المركبة الفعالة إذ توجد نسبة من النساء المصابات بفرط ضغط الدم المعتمد على الإستروجين (وغالباً ما يكون لدى مثل هؤلاء النساء فرط ضغط الدم سوباً حتى يتعرضن لمستويات متزايدة من الإستروجين). يستعمل من قبل النساء المرضعات حيث يتداخل مع اللبن بدرجة أقل من الحبوب المشتركة.

إن المدى المسموح للجرعة الفموية الفائتة missed oral dose أقل مما هو في الحبوب المشتركة. فإذا تأخرت الجرعة أكثر من ثلاث ساعات فيجب أخذها فوراً وتستعمل طريقة الحائل barrier method لمدة سبعة أيام. أما في حالة القيء، أو الإسهال الوخيم، أو تناول الدواء المخرض للإنزيم فيكون التصرف مماثلاً لما سبق.

يقوم النزف الرحمي التائه erratic بتحديد هام لاستعمال الحبوب المقتصرة على البروجستوجين إذ تكرهها العديد من النساء كراهية مفهومة. قد لا يوجد نزف لأشهر أو قد يوجد نزف متواتر وغير منتظم. قد يكون الحمل المتنبذ ectopic pregnancy أكثر تواتراً بسبب البيضة المخصبة التي تحتجز في البوق fallopian tube المخمد وظليفاً. تعد التأثيرات الضائرة الأخرى عموماً أقل من الحبوب المشتركة (لا بتأثر تخثر الدم). تتضارب المعطيات حول سرطان الثدي لكنها مطمئنة بدرجة عالية. وتحدث كيسات المبيض أكثر عند مستعملات الحبوب البروجستوجينية التركيب فقط.

تتضمن المركبات البروجستوجينية الفموية المستعملة: النورجيستريل، الليفونورجيستريل، الإيثينودايول، النورايتيسترون، الديزوجيستريل (مثل: نوريدي Noriday، مكرونور Micronor، فيمولين Femulen)، ميذروكسي بروجسترون (ديو - بروفيرا Depo - provera) (العمر النصفي 28 ساعة) وهو ذو إطلاق مستمر (مستعلق مائي aqueous suspension) يعطى حقناً عميقاً داخل العضل كل

¹⁷ المثل الشعبي الذي يُضلل النساء (راجع النص أدناه).

الإهمال) في المحكمة.

مضادات الميكروبات الواسعة الطيف *Broad spectrum antimicrobials*، تنقص مضادات الميكروبات الواسعة الطيف مثل الأمبيسلين Ampicillin، والدوكسي سيكلين Doxycycline نجاعة مانعات الحمل الفموية المشتركة بإنقاصها للنبيت الجرثومي الذي يستقلب الايثينيل ايستراديول في الأمعاء الغليظة ويجعلها متوفرة لعودة الدورة recycling. يجب أخذ تدابير منع الحمل الإضافية الأخرى خلال المساق القصير للمعالجة بمضاد الميكروبات ولمدة سبعة أيام بعد ذلك. عندما يكون المساق العلاجي طويلاً، أي أكثر من 3 أسابيع فإن الجرثوم يمتلك الزمن للشفاء عبر تطوير المقاومة وتكون الاحتياطات الإضافية غير ضرورية بعد انقضاء أسبوعين كاملين.

الأسلوب الوطائي النخامي لمنع الحمل HYPOTHALAMIC/PITUITARY HORMONE APPROACH TO CONTRACEPTION

(راجع الغونادوريلين).

طرق أخرى لمنع الحمل

OTHER METHODS OF CONTRACEPTION

اللولب الرحمية النحاسية *copper intrauterine devices* تستعمل كثيراً، وهي ذات فعالية عالية (أكثر من 99% لمدة سنة واحدة) لخمس سنين أو عشر سنين أحياناً. وهذه الطريقة ذات فائدة ولاسيما عند النساء فوق الأربعين عاماً عندما تصبح الأئذروجنينات في مانعات الحمل الفموية ممنوعة الاستعمال تدريجياً وكذلك قد يستعمل اللولب عند النساء في خلال مرحلة الإياس. يقي اللولب من انغراس البويضة المخصبة، ويمتلك تأثيراً إضافياً مضاداً للإخصاب الناجم عن تعزيز التأثير السمي لأيونات النحاس على الأعراس gametes.

النوربلانت *Norplant* يتألف من ست كبسولات من السيليكون المرن flexible silicone capsules غير القابل للتدرك الحيوي nonbiodegradable، الذي يطلق ليفونورجيستريل بمعدل 30 ميكروغرام في اليوم على مدى خمس سنين. لم يعد هذا المستحضر متاحاً ولكن الغرسات التي طبقت عند بعض النساء قد يحافظ عليها حتى عام 2004. ويفضل الآن استعمال العود المفرد single rod القصير

تجاوز أكثر من 16 ساعة¹⁸. يعدّ القيء هذا التدبير نادراً، ولكن إذا حدث في خلال ثلاث ساعات بعد أي جرعة يجب أخذ قرص آخر مباشرة. وهو متاح "دون وصفة طبية" over the counter. يعطى مثلاً دون وصفة، في المملكة المتحدة من قبل الصيدلة المتدربين.

إذا كان الحمل موجوداً فلن تسبب المعالجة إجهاضاً، وتوحي البيئات بأنها لن تؤذي الجنين. ولا ترخص الإجراءات باستعمال هذا الأسلوب لأكثر من دورة واحدة.

التأثير الدوائي مع موانع الحمل الستيرويدية

DRUG INTERACTION WITH STEROID CONTRACEPTIVES

تستعمل الآن الجرعات الفعالة الأدنى بصفة خاصة وهناك فرق قليل بين النجاح والفشل إذا حدث اضطراب في الامتصاص، التوزع والاستقلاب. يجب مراقبة أي دواء إضافي قيد التناول على نحو حاسم خشية نقص النجاعة.

التحريض الإنزيمي *Enzyme induction* إن الريفامبيسين

rifampicin والريفامبين من المحرضات لإنزيمات الاستقلاب الدوائي الكبدي. إن المثال الكلاسيكي لفشل المعالجة بالحبوب المركبة هو النزف الاختراقي والحمل عند النساء الفتيات المعالجات بالريفامبيسين في حال السل، أو التهاب السحايا لاستئصال حالة الحمل. ينجم عن تعزيز استقلاب الستيرويدات فشل مانع الحمل. تسبب مضادات الصرع (الفيتونين والكربامازين ولكن ليس فالبروات الصوديوم) اختطاراً مشابهاً. تُشكّل جميع الأدوية التي تحرض الإنزيمات الكبدية في الحقيقة (راجع الفصل 7) سواء أكانت موصوفة أم أعطيت ذاتياً (الكحول، تدخين التبغ) اختطاراً على نجاعة مانع الحمل ويجب أن تراجع الوصفة بأسلوب نوعي لدراسة تأثيرها. لقد حدثت الحمل عند النساء اللواتي أخذن مانع الحمل وشرعن بدواء مضاد للصرع وقد أدين الأطباء (من أجل

¹⁸ بقي الليفونورجيستريل من حوالي 95% من الحملات المتوقعة إذا أخذ خلال 24 ساعة، ومن حوالي 85% إذا أخذ خلال 48 ساعة ومن حوالي 58% إذا أخذ خلال 72 ساعة. (Grimes D et al 1998 Lancet). 352: 428 - 433.

الملخص

- تستعمل الهرمونات النخامية المتعددة والعوامل المطلقة الوطانية في التشخيص أو العلاج.
- يستعمل الفازوبرسين (عهرمون مضاد لإدرار البول) من أجل التأثير المضيق للأوعية (في معالجة دوالي المريء) ومن أجل الفعل المضاد لإدرار البول.
- يتضمن الاستعمال العلاجي الرئيسي للهرمونات النخامية هرمون النمو (النخامية الأمامية) وللنخامة الخلفية: الأوكسيتوسين والفازوبرسين.
- يتضمن التداخل العلاجي الرئيسي للمحور الوطاني النخامي العضو المستهدف ضبط الهرمونات التناسلية، ولا سيما عند النساء.
- يستعمل كبت إنتاج الاستروجين و/أو الأندروجين في معالجة الأورام التي تنتج بها: مثل أورام الثدي وأورام البروستاتة.
- تتضمن المعالجة عند النساء كبت الإباضة (موانع الحمل)، تنبيه الإباضة (معالجة العقم) أو محاكاة الوظيفة الصماوية المبيضية (المعالجة بالإعاضة الهرمونية التالية للإياس HRT).

منع الحمل الذكري (الجموعي)

MALE CONTRACEPTION (systemic)

قد يكبت الإنطاف spermatogenesis من خلال التداخل

مع:

- التحكم الصماوي خارج الغدة التناسلية، مثل المحور الوطاني/النخامي/الغدي التناسلي
 - الفعل المباشر على إنطاف الغدة التناسلية
 - اللقاحات المنتجة لأضداد النطاف.
- يتضمن هذا الأسلوب إعطاء الأندروجين أو توليفة من الأندروجين مع الدانازول، أو البروجسترون، أو الإستروجين، أو الغونادوريلين كذلك.
- يعد العازل الذكري واستئصال الأسهر أسلوبيين شائعي الاستعمال كموانع حمل ذكورية في الممارسة.

الاضطرابات الحوضية Menstrual disorders

الضهي Amenorrhea، الأولي أو الثانوي يتطلب تشخيصاً من قبل اختصاصي الغدد الصم. أما عندما يكون السبب فشل الإنتاج الهرموني، فتستطب المعالجة بالإعاضة الدورية.

الأجل (2-3 أعوام) الذي يحتوي إيتونوجيستريل (Implanon).
المستحضرات المهبلية vaginal preparations المستعملة لأجل إيقاف النطاف، أو قتلها (مبيد النطاف spermicide)، تستعمل لإضافة المأمونية safety لمختلف موانع الحمل الميكانيكية. لا يعول على هذه المستحضرات كثيراً وينبغي استعمالها وحدها فقط في حالة الطوارئ. تضم المواد المستعملة النونواكزينول nonoxinol (مواد فاعلة بالسطح surfactants) تبدل نفوذية الغشاء البروتيني الشحمي للنطاف) على شكل فرجة pessary أو هلامة gel أو رغوة.

المرلقات lubricants ذات الأساس الزيتي تسبب فشل العازل الذكري المطاطي rubber condom والعازل الأنثوي المانع للحمل diaphragms؛ تغسل العديد من "المرلقات" بسهولة مثل كريمات الأيدي وكريمات الطفل الرضيع، ولكن لا يحدث ذلك بالمرلقات ذات الأساس الزيتي. إن الجهاز devices المانعة للحمل المصنوعة من البولي يوريثان polyurethane مثل العازل الأنثوي (فيميدون femidon)، لا تؤثر كثيراً.

علاقة اختطار منع الحمل مع منافعه

RISK OF CONTRACEPTION IN RELATION TO BENEFIT

إن معدل أوفيات الناجمة عن تناول حبوب منع الحمل الفموية أقل من تلك الناجمة عن لعب الكريكت أو كرة القدم (في بريطانيا) وأقل بكثير من تلك الناجمة عن السباحة (750 رجل و250 امرأة سنوياً في بريطانيا). قد يتوقع من سائق السيارة أن يقبل بالمستشفى مرة كل عشرين عاماً نتيجة حادث طريق. بالمقابل يجب على المرأة أن تستعمل موانع الحمل الفموية لمدة 2000 عام حتى تتعرض لفرصة مشابهة تعزى إلى نائبة خثارية Thrombotic episode.

إن أي خطر فردي لموانع الحمل الفموية يجب أن يقارن مع منافعها، ليس على الفرد فقط بل أيضاً على المجتمع، وهي على سبيل المثال إجهاض جنائي ومعرض ذاتياً أقل، إنجاب غير مرغوب للأطفال أقل، تخفيف سرعة ازدياد السكان العالمي مع التقليل من الجوع والبؤس.

الأدوية قيمة علاجية لفقد الدم الحيضي المفرط المصاحب لاستعمال اللولب المانعة الرجعية للحمل.

يجب أن ينظر إلى المعالجة الهرمونية أيضاً كاختيار علاجي ثالث فقط عند النساء اللواتي لا يحتجن لمنع الحمل كغرض مواز. أما المركبات البروجسترونية فهي فعالة فقط إذا أعطيت لمدة 21 يوماً في كل دورة. تفيد حبوب منع الحمل المشتركة في النزف اللاإباضي الذي يوهم بوجود الدورة. يُدافع عن استعمال الجهاز المطلق لليفونورجيستريل داخل الرحم (ميرينا Mirena) كبديل عن الجراحة¹⁹.

زمن الحيض THE TIMING OF MENSTRUATION

توجد أحياناً أسباب ضاغطة Pressing reasons للوقاية من الحيض في زمنه الطبيعي، ولكن يتضح تعذر إجراء ذلك في اللحظة الأخيرة.

تأخير الحيض Menstruation can be postponed يمكن تأخير الحيض بالإعطاء الفموي للنورثيسترون 5 ملغ ثلاث مرات يومياً، الذي يبدأ قبل ثلاثة أيام من البدء المتوقع؛ يحدث النزف بعد 2 - 3 أيام من السحب. تستطيع النساء اللواتي يستعملن حبوب منع الحمل الفموية المركبة (لديهن 7 أيام استراحة دون حبوب) أن يتابعن ببساطة بالحبوب الفعالة التي توقف الحيض بصفة طبيعية لمدة 7 أيام.

على الرغم من عدم وجود بينة على الضرر الذي يلي مثل تلك المناورات فمن الواضح أنه من غير الحكمة ممارستها كثيراً.

¹⁹ اخترت دراستان تأثير تقدم هذه المعالجة للنساء اللواتي ينتظرن دورهن في استئصال الرحم. قُدِّمت المعالجة لحوالي 50 امرأة في الدراسة الأولى، وانسحبت 82% (50/41) من النساء من قائمة الانتظار نتيجة لذلك (بارينغتون وبون - سيمكين 1997، المجلة البريطانية للتوليد والأمراض النسائية 104، 614 - 616). تبين بدراسة قام بها لاهاتينك وزملاؤه (نشرت في المجلة الطبية البريطانية عام 1998 العدد 316 صفحة - 1126) 1122) باختيار عينة عشوائية من النساء من قوائم الانتظار لمتابعة التدبير الحالي أو لاستعمال الجهاز المطلق لليفونورجيستريل داخل الرحم؛ أُلغيت الجراحة عند 64% من النساء اللواتي استعملن هذا النظام بالمقارنة مع 14% من النساء اللواتي لم يستعملن هذا الجهاز.

غزارة الطمث Menorrhagia قد تتصاحب مع دورات إباضية ولا إباضية. ولا بد من تمييزها عن الحيض في كل دورة. تشير الدورات المبيضية الإباضية إلى دورات حيضية منتظمة بينما تؤدي الدورات اللاإباضية إلى حيض غير منتظم، أو إلى ضَهَى Amenorrhea وخيم. يعدُّ هذا التمييز حاسماً في التدبير العلاجي. وتشير الدورات الإباضية واللاإباضية إلى فقدان مفرط للحيض عند غياب الشذوذات الأخرى؛ والتي تدعى النزف الرحمي الناجم عن سوء الوظيفة. لا تسبب الاضطرابات الصماوية فقداناً مفرطاً للحيض، وتستثنى من ذلك العواقب الصماوية لعدم الإباضية. تعدُّ اضطرابات الإرقاء من الأسباب النادرة لغزارة الطمث. إن فقر الدم بعوز الحديد هو أحد عواقب الفقدان الحيضي المفرط. إن غزارة الطمث هي السبب الأشيع لفقر الدم الناجم عن عوز الحديد في العالم الغربي.

إما أن تكون المعالجة الطبية لغزارة الطمث معالجة هرمونية أو غير هرمونية. فعندما لا يوجد عيب هرموني فإن استعمال المعالجة الهرمونية لا يصحح الاضطراب المستبطن لكن ذلك يفرض مجرد ضبط خارجي للدورة. يعدُّ تضبيب الدورة عند العديد من النساء قضية هامة مثل درجة غزارة الطمث.

ثمة خطان رئيسيان لمعالجة غزارة الطمث المتصاحب مع الدورات الإباضية هما المعالجة غير الهرمونية، حمض الترانيكساميك tranexamic acid (مضاد لحل الفيبرين) ودواء مضاد للالتهاب لا ستيرويدي مثل حمض ميفيناميك mefenamic acid 500 ميلي غرام عندما يصبح فقدان الدم غزيراً، يتبع بحوالي 250 ميلي غرام ثلاث مرات يومياً. لقد ظهرت فعالية هذه العلاجات من خلال التجارب العشوائية، وتقرير عن مراجعة المعالجة المجموعية. ينقص حمض الترانيكساميك من الفقدان الحيضي بحوالي النصف أما الأدوية المضادة للالتهاب الستيرويدية فتتقصه بحوالي الثلث. يمتلك هذان الدواءان ميزة إمكانية أخذ الدواء خلال الحيض نفسه وهما مفيدان ولاسيما عند النساء اللواتي لا يحتجن منع الحمل أو لا يرغبن باستعمال معالجة هرمونية. تمتلك هذه

لاحظ بأن هذا الاستعمال للبروجستيرون يجب أن لا يتم في حال وجود احتمال للحمل.

انتباز بطانة الرحم Endometriosis. تركزت المعالجات الطبية لانتباز بطانة الرحم Endometriosis على التبديل الهرموني للدورة الحوضية بمحاولة لإحداث حمل كاذب أو الطمث الكاذب أو اللاباضة المزمدة. يعتقد بأن هذه الحالات تضعف الوسط المثالي لنمو بطانة الرحم وصيانتها ولا تتداد غرسات انتباز بطانة الرحم. يسبب الدنانزول 600 - 800 ميلي غرام يومياً عدم الإباضة من خلال الزيادة المفاجئة لإفراز الهرمون المُلَوِّت في منتصف الدورة، تثبيط العديد من الإنزيمات في السبيل الستيرويدي المنشأ steroidogenic، وزيادة تراكيز التستوستيرون الحر في المصل.

يسبب الميديروكسي بروجستيرون تساقط النسيج البطاني الرحمي، مع ضمور نهائي. تحدث التأثيرات الضائرة بالجرعة المنخفضة (20 - 30 ميلي غرام) أو العالية (100 ميلي غرام/يوم) وتتضمن النزف الرحمي الشاذ، الغثيان، مضض الثدي، واحتباس السوائل والاكتئاب. تزول هذه التأثيرات الضائرة بعد إيقاف الدواء. جيسترينون 5 - 10 ملغ/أسبوع هو ستيرويد مضاد بروجيستيروني يسبب انخفاطاً في تراكيز مُسْتَقْبَلَات الإستروجين والبروجستيرون، وانخفاطاً بنسبة 50% في التراكيز المصلية للاسترايول. تتضمن التأثيرات الجانبية الأندروجينية الصوت العميق، والزيب (كثرة الشعر) والضحامة البظرية وهي تأثيرات ممكنة متعذرة العكس.

تعرض التوليفة المكونة من الإستروجين والبروجستيرون حملاً كاذباً هرمونياً. يستعمل مانع الحمل الفموي المستمر أو الدوري (21 حبة فعالة متبوعة بالدواء العَقْل لمدة 7 أيام). إن هذين التبديرين فعالان. ويعدّ الصَّهَى الناجم عن الاستعمال المستمر ميزة عند النساء المصابات بعسر الطمث. تنقص ناهضات الهرمون المطلق لمُوجِّهة الغُدَّة التَّنَاسُلِيَّة GnRH إفراز الهرمون النبه للحريب، وإفراز الهرمون الملوِّت مما ينجم عن ذلك قصور الغُدَّة التَّنَاسُلِيَّة مع نقص مُوجِّهة الغُدَّة التَّنَاسُلِيَّة، وضمور بطانة الرحم والضحى amenorrhea. يعطى GnRH

داخل الأنف أو تحت الجلد أو داخل العضل، مع تواتر إعطاء مرتين باليوم كل ثلاثة أشهر. تتضمن التأثيرات الجانبية أعراضاً من غمط أعراض الإياس menopausal لنقص إستروجين الدم Hypoestrogenism (مثل النزف المهبطي العابر، هبات الحرارة أي البهيج - Flushes، الجفاف المهبطي) ويمكن الوقاية من ذلك بالإعطاء المتواقت للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT بجرعات ملائمة للمرحلة التالية للإياس postmenopausal.

على الرغم من توجيه معالجات انتباز بطانة الرحم نحو الغرسات نفسها، فإنه يمكن معالجة الأعراض مباشرة. غالباً ما تستعمل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAID مثل الديكلوفيناك، الإيبوبروفين، حمض الميفاناميك لتفريغ الألم المرافق لانتباز بطانة الرحم. تعدّ هذه الأدوية الخط العلاجي الأول عند النساء المصابات بألم حوضي الذي لم يثبت بأنه ناجم عن انتباز بطانة الرحم.

عسرة الطمث Dysmenorrhoea تنجم عسرة الطمث عن تقلص رحمي ناجم عن زيادة البروستاغلاندينات في الرحم خلال الدورات الإباضية. يمكن معالجتها بكبت الإباضة (باستعمال الحبوب المشتركة أو النوريثيستيرون)؛ أيضاً باستعمال مضطبات تخليق البروستاغلاندينات مثل الأسبرين، الإندوميثاسين، النابروكسين. قد يُحتاج لإعطاء مسكن مضط لتخليق البروستاغلاندين (NSAID) أي إعطاء أحد مضادات الالتهاب اللاستيرويدية قبل عدة أيام من الحيض أو فقط في زمن الألم.

مُتلازِمَةُ التوتر السابق للحيض Premenstrual tension syndrome قد تنجم هذه المتلازمة عن فقدان التوازن الإفرازي الطبيعي للإستروجين والبروجستيرون لكن ما زالت معرفة هذه المتلازمة غير دقيقة. قد تكون العوامل النفسية الاجتماعية هامة. وتعدّ تأثيرات الغفل قوية. ليس من الضروري أن تكون الأدوية هي المعالجات المفضلة. ثمة بينات معها وبيانات ضدها:

• تقييد الملح والسوائل إضافة إلى المدر التيازيدي في النصف الثاني من الدورة الحوضية حيث توحى الأعراض باحتباس السوائل.

إن الأوكسيتوسين التحليقي (syntocinon) هو منتج طبيعي نقي وليس ملوئاً بالفازوبرسين كالمنتج الطبيعي الذي أصبح مُهملًا obsolete.

يستعمل الأوكسيتوسين داخل الوريد لتحريض المخاض ومن أجل عطالة inertia الرحم أحياناً أو النزف أو خلال الإجهاض. غالباً ما يسبب تقلصات رحمية نظمية مع الارتخاء فيما بينها، أي إنه يقلد نشاط الرحم الطبيعي. ويتطلب قرار استعمال الأوكسيتوسين مهارة خاصة.

إن عمر الأوكسيتوسين النصفى هو 6 دقائق، ويعطى تسريباً داخل الوريد باستعمال مضخة (راجع أعلاه)؛ يجب أن يُشرف عليه أثناء إعطائه إشرافاً وثيقاً وتصحح الجرعة بحسب النتائج، إذ قد تسبب الجرعة المفرطة تركزاً رحمياً وأحياناً تمزقاً رحمياً، لذا يتطلب الرعاية القصوى.

يملك الأوكسيتوسين بنية قريبة من الفازوبرسين وليس من المفاجئ أن يملك كذلك نشاطاً مضاداً لإدرار البول (راجع أعلاه). قد يحدث تسمم مائي وخيم بالتسريب الوريدي المطول ولا سيما عندما يترافق مع إعطاء سوائل كبيرة الحجم. ويبدو أن تصاحب الأوكسيتوسين مع اليرقان الوليدي ناجم عن هشاشة الكرية الحمراء التي تسبب انحلالاً دموياً.

يعطى الإرغوت القلواني، أي أرغومترين ergometrine بدلاً من الأكسيتوسين كمعالجة أولية للنزف بعد الوضع.

الأرغومترين Ergometrine يستعمل لتقليص الرحم. وهو ناهض للمستقبلات الأدرينية ومستقبلات الدوبامين، ويفعل مباشرة بعد حقنه داخل الوريد. ينبه الرحم في جميع الأزمنة، ولكنه أكثر حساسية في الحمل المتأخر (راجع أيضاً الأرغومترين، الفصل 17).

يختلف الأرغومترين والأوكسيتوسين في أفعالهما على الرحم. إذ ينتج عن الجرعات المعتدلة من الأوكسيتوسين تقلصات معمة بطيئة متداخلة مع ارتخاء كامل؛ يسبب الأرغومترين تقلصات أسرع متداخلة مع تقلص توتري. تسبب الجرعات العالية من كلا المادتين تقلصاً توترياً مستمراً. ويلاحظ أن الأوكسيتوسين أكثر ملائمة لتحريض المخاض،

• بيريدكسين Pyridoxine (فيتامين B₆، تميم الإنزيم): يعطى 100 ميلي غرام/يومياً عن طريق الفم (ليس أكثر) ولمدة ثلاثة أشهر ويتخلى عنها إذا لم تكن هناك منفعة. قد تساعد في الاكتئاب والهيجية بصفة خاصة.

• توليفة موانع الحمل الفموي الإستروجينية- البروجستوجينية.
• البروموكريتين، لاسيما في حال وجود ألم في الثدي.
• مثبط تخليق بروتاغلاندين، مثل حمض الميفيناميك.

ألم الثدي الدوري Cyclical breast pain. قد يستجيب ألم الثدي عندما يكون وخيماً للاستعمال المستمر لحمض غامولينيك Gamolenic acid (إيفاماست Efamast) فموياً؛ هو حمض دهني لا مشبع من أجل أغشية الخلية (المريضات اللواتي لديهن تراكيز منخفضة)؛ قد يفعل بإنقاص القبط الخلوي للبرولاكتين والهرمونات المبيضة. قد يساعد أيضاً البروموكريتين والدانازول.

عضل الرحم Myometrium

الأدوية المحللة للولادة oxytocics تُعجل الولادة والبروستاغلاندينات تُحرّض التقلصات الرحمية. تستعمل هذه الأدوية لتحريض الإجهاض، لتسريع المخاض، ولتصغير فقدان الدم من مقر المشيمة.

معجلات الولادة OXYTOCICS

أوكسيتوسين Oxytocin هو بيتيد هرموني من الغدة النخامية الخلفية. ينبه التقلصات الرحمية عند الحامل التي تصبح أكثر حساسية في أوانها (عند الولادة). يمكن للمريضات المصابات بمرض في النخامية الخلفية (البوالة التّفَهَة diabetes insipidus أن يخضعن لمخاض طبيعي.

يطلق الأوكسيتوسين بأسلوب انعكاسي من النخامية بعد عملية الرضاعة (يطلق أيضاً بالتنبيه اليدوي للحلمة) وغالباً ما يسبب تقلصاً مباشراً للظاهرة العضلية في الثدي؛ يمكن استعماله لتعزيز قذف اللبن (بخاخ أنفي). له تأثير سريري آخر هام على ضغط الدم، إذ يمكن للجرعة المفرطة منه أن تنقص ضغط الدم.

تحريض الإجهاض INDUCTION OF ABORTION

يعطى *Gemeprost* مهلياً على شكل فرازج pessaries وهو البروستاغلاندين المفضل من أجل التحريض الطبي للإجهاض العلاجي المتأخر. ينضج *Gemeprost* عنق الرحم ويلينه قبل الإجهاض الجراحي ولا سيما عند الخرائس *primigravida* [أي اللواتي يحملن للمرة الأولى]. قد يعطى *الميزوبروستول* عن طريق الفم أو مهلياً أو يعطى *الجيميروست gemeprost* لتحريض الإجهاض الطبي (استطباب غير مرخص في المملكة المتحدة). يمكن أن يسهل *الميفيبروستون Mifepriston* (راجع أعلاه) الذي يعطى قبل المعالجة الإجراء، من خلال تحسس الرحم على البروستاغلاندين وبذلك يحدث الإجهاض في زمن أقصر وبجراحة أقل من البروستاغلاندين.

تحريض المخاض وزيادته

INDUCTION AND AUGMENTATION OF LABOUR

يعطى *الأوكسيتوسين* تسرياً وريدياً بطيئاً كما سيرد، متشاركاً عادة مع بضع السلى *amniotomy*، ومع *الدينوبروستون* على شكل أقراص مهلية، وفرازج وهلامات مهلية. قد يستعمل *الميفيبروستون* فموياً أو مهلياً لتحريض المخاض (استطباب غير مرخص في المملكة المتحدة). يوصي المعهد الوطني للامتياز السريري في المملكة المتحدة بما يلي:

- يفضل *الدينوبروستون* عن *الأوكسيتوسين* في تحريض المخاض عند النساء ذوات الأغشية السليمة بغض النظر عن رقم الولادة ومظهر عنق الرحم؛
- إن *الدينوبروستون* أو *الأوكسيتوسين* متعادلان في فعالتهما في تحريض المخاض عند النساء المصابات بتمزق الأغشية بغض النظر عن رقم الولادة ومظهر عنق الرحم؛
- تفضل مستحضرات *الدينوبروستون* داخل المهبل عن المستحضرات التي تعطى داخل عنق الرحم؛
- يجب عدم البدء بـ *الأوكسيتوسين* لمدة ست ساعات تالية لإعطاء البروستاغلاندينات مهلياً؛

بينما يستعمل *الأرغومتريين* للوقاية من النزف بعد الوضع ولمعالجته، ويقص وقوع النزف بالاستعمال الوقائي الروتينسي (عموماً داخل العضل).
ثمة ميزات لمزيج *الأوكسيتوسين* و *الأرغومتريين* (*سينتومتريين syntometrine*).

البروستاغلاندينات PROSTAGLANDINS

(راجع الفصل 15 من أجل الوصف العام للبروستاغلاندينات).

تليّن البروستاغلاندينات عنق الرحم (بفعلها على الكولاجين) وتمتلك تأثيراً قوياً معجلاً للولادة وتتضمن:

الدينوبروست Dinoprost (بروستاغلاندين $F_2\alpha$ ، $PGF_2\alpha$) (بروستين F_2 ألفا) و **الدينوبروستون Dino-prostone** (بروستاغلاندين E_2 ، PGE_2) (بروستين E_2). تستعمل لتحريض المخاض وإفهاء الحمل بما فيها الإجهاض الفائق أو الجزئي وفي معالجة الرحي عُدارية الشكل *hydatidiform mole*؛ تعطى حقناً داخل السلوي (amniotic) أو خارجه، أو كأقراص مهلية أو هلامة داخل عنق الرحم، داخل الوريد أو فموياً. يتطلب استعمالها الفعال والمأمون (بما في ذلك اختيار طريق الإدخال) مهارة خاصة. تتضمن التأثيرات الضائرة القيء، الإسهال، الصداع، الحمى والتفاعل النسيجي الموضعي.

جيميروست Gemeprost (مضاهي بروستاغلاندين E_1) (*سيرفاجيم Cervagem*) يستعمل داخل المهبل فيسبب تليّن عنق الرحم قبل الإجراءات الجراحية في الأثلوث الأول من الحمل، ويستعمل منفرداً من أجل الإجهاض أو مشتركاً مع مركب مضاد بروجستروني (*ميفيبروستون*، راجع أعلاه).

الكربوبروست Carboprost (مضاهي بروستاغلاندين $F_2\alpha$) يستعمل في النزف بعد الوضع (المقاوم على الأرغومتريين و *الأوكسيتوسين*) من أجل فعله المعجل للولادة. وهو ذو فعالية عالية. تتضمن تأثيراته الضائرة، فرط ضغط الدم، الربو والوذمة الرئوية.

isoxosuprine، التيربوتالين Terbutalin، الريتوردين ritordine، الساليوتامول salbutamol. يتصاحب استعمال هذه الأدوية بمضاعفات قلبية وعائية تضم تسرع القلب، نقص ضغط الدم. إن فشل البطين الأيسر الوخيم من الأمور التي يسهل شرحها، ولكنها أكثر تدميراً للمريضة أحياناً. ربما يكون من العوامل التحميل المفرط للسوائل (الناجم عن السواغ) وازدياد طلب القلب للأوكسجين من العوامل، ويكون الاختطار أعلى بوجود الحمل المتعدد، وجود مرض قلبي سابق أو عدوى أمومية maternal infection. لابد من إعطاء ناهضة بيتا 2 مع حجم أدنى من السوائل المخففة بواسطة الديكستروز 5% (ليس ملحيًا)، باستعمال محقنة ذات مضخة.

أما الجرعة الأولية للريتوردين ritordine داخل الوريد فهي 50 ميكروغرام/دقيقة، تزداد تدريجياً بحسب الاستجابة لحوالي 50 ميكروغرام/دقيقة كل 10 دقائق حتى تتوقف التقلصات أو تصل سرعة القلب إلى 140 ضربة في الدقيقة؛ يستمر لمدة 12 - 18 ساعة بعد وقف التقلصات (السرعة المعتادة - 350 150 ميكروغرام/دقيقة).

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Bagatell C J, Bremner W J 1996 Androgens in men — uses and abuses. *New England Journal of Medicine* 334: 707-714, 1415
- Barrett-Connor E 1998 Hormone replacement therapy. *British Medical Journal* 317: 457-461
- Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz I M 2000 Medical termination of pregnancy. *New England Journal of Medicine* 342: 946-956
- Collaborative Group on Hormone Factors in Breast Cancer 1996 Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347: 1703, 1713
- Glasier A 1997 Emergency postcoital contraception. *New England Journal of Medicine* 337: 1058-1064
- Goldberg A B, Greenberg M B, Darney P D 2001 Misoprostol and pregnancy. *New England Journal of Medicine* 344: 38-47

• عندما يستعمل الأوكسيتوسين لتحريض المخاض، فإن الجرعة الموصى بها تسرياً وريدياً²⁰ في البداية هي - 0.002 0.001 وحدة/دقيقة تزداد على فترات أقلها 30 دقيقة حتى تصل لتراكيز أعظمية³⁻⁴ كل 10 دقائق (0.012 0.032 وحدة كل دقيقة) (الجرعة الأعظمية المرخص باستعمالها 0.02 وحدة/دقيقة).

الوقاية والمعالجة من النزف الرحمي

PREVENTION AND TREATMENT OF UTERINE HAEMORRHAGE

يمكن ضبط النزف الناجم عن الإجهاض الناقص بالأرغومترين والأوكسيتوسين (سينتومتريين) حقناً عضلياً. إن هذه التوليفة أكثر فعالية في الحمل الباكر مما لو أعطي كل دواء منفرداً.

يتضمن التدبير العلاجي الروتينسي للمرحلة الثالثة للمخاض إعطاء الارغومترين 500 ميكروغرام مع الأوكسيتوسين 5 وحدات (سينتومتريين) تعطى حقناً داخل العضل عند ولادة الكتف الأمامية أو بعد ولادة الطفل مباشرة. قد يعطى الأوكسيتوسين منفرداً حقناً داخل العضل في مُقدمات الارتعاج pre-eclampsia. تستعمل التدابير نفسها في معالجة النزف بعد الوضع. قد تعطى الأدوية نفسها داخل الوريد من أجل النزف الرحمي المفرط الناجم عن ونى الرحم Uterine atony. إن كَرَبُورُوسْت Carboprost هو الدواء البديل في حالات النزف التي لا تستجيب للإرغومترين والأوكسيتوسين.

مرخيات الرحم UTERINE RELAXANTS

تُرخي ناهضات المُسْتَقْبَلَات بيتا 2 الأدرينية الرحم وتعطى تسرياً داخل الوريد من قبل الأطباء المولدين لتثبيط المخاض المبسر premature labour. نذكر منها الإيزوكسوبرين

²⁰ يجب استعمال الأوكسيتوسين، بتخفيف معياري من 10 وحدات في كل 500 ملي لتر (تسريب 3 ميلي لتر/ساعة، تُعطى 0.001 وحدة/دقيقة)، أو، من أجل الجرعات الأعلى، 30 وحدة/500 ميلي لتر (تسريب 1 ملي لتر/ساعة، تعطى 0.001/دقيقة).

- hormone-replacement therapy. *New England Journal of Medicine* 345: 34–40
- Mendelsohn M E, Karas R H 1999 The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine* 340: 1801–1811
- Olive D L, Pritts E A 2001 Treatment of endometriosis. *New England Journal of Medicine* 345: 266–275
- Prentice A 1999 Medical management of menorrhagia. *British Medical Journal* 319: 1343–1345
- Vance M L, Mauras N 1999 Growth hormone therapy in adults and children. *New England Journal of Medicine* 341: 1206–1216
- Vessey M P et al 1989 Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow-up of women in a cohort study. *British Medical Journal* 299: 1487–1491
- Wyatt K et al 2001 Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *British Medical Journal* 323: 776–780
- Greendale G A, Lee N P, Arriola E R 1999 The menopause. *Lancet* 353: 571–580
- Gruber C J et al 2002 Production and actions of estrogens. *New England Journal of Medicine* 346: 340–352
- Huime J A F, Lambalk C B 2001 Gonadotrophin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 358: 1793–1802
- Kemmeren J A, Algra A, Grobbee D E 2001 Third generation oral contraceptive and risk of venous thrombosis. *British Medical Journal* 323: 131–137
- Kubba A, Guillebaud J, Anderson R A, MacGregor E A 2000 Contraception. *Lancet* 356: 1913–1919
- Lamberts S W, de Herder W W, van der Lely A J 1998 Pituitary insufficiency. *Lancet* 352: 127–134
- Manson J E, Martin K A 2001 Postmenopausal

Vitamins, calcium, bone

الفيتامينات، الكالسيوم، العظم

الملخص

وُصفت هنا المظاهر الفارماكولوجية الرئيسية للفيتامينات. وأما المظاهر التنغوية، الوظيفة الفيزيولوجية، والمصادر والمتطلبات اليومية ومتلازمات العوز (الأولي والثانوي) فتوجد في أي كتاب طبي دراسي.

• فيتامين A: الريتينول retinol.

• فيتامين B: المركب.

• فيتامين C: حمض الأسكوربيك.

• فيتامين D: الكالسيوم، الهرمون الدريقي PTH، الكالسيونين، الفسفونات الثنائية.

• معالجة اضطرابات الكالسيوم والعظم.

• فيتامين E: توكوفيرول.

يُفترض، لكن لم يثبت، بأن أعواز الفيتامين دُوَيْنَ السريرية subclinical قد تكون سبباً للعديد من اعتلالات الصحة المزمنة وهي مسؤولة عن العداوى. ولقد أدت هذه الفكرة إلى استهلاك هائل لمستحضرات الفيتامينات، التي تُعدُّ بالنسبة لمعظم المستهلكين ليست أكثر من قيمة الغُفْل placebo. الحمد لله فإن أغلب الفيتامينات غير سامة بالمقارنة، ولكن الإعطاء المطول للفيتامين D أو A قد يسبب تأثيرات اعتلالية خطيرة.

تقع الفيتامينات في مجموعتين:

• الفيتامينات الذوابة في الماء: مجموعة B و C

• الفيتامينات الذوابة في الدهن: A، E، D و K

فيتامين A: الريتينول Vitamin A: retinol

يكتنف المصطلح الجَنَس generic term للفيتامين A مواداً تمتلك أفعالاً بولوجية للريتينول والمواد ذات العلاقة (تسمى ريتيناليات الشكل retinoids)، تتضمن الوظائف الرئيسية للريتينول:

• دعم الظهارة الطبيعية

• تشكيل ريتينال retinal كيميائي ضوئي

• تعزيز الوظائف المناعية

• التحصين ضد العداوى وربما ضد بعض السرطانات.

يؤدي عوز الريتينول إلى حُوول metaplasia وفَرْطُ الثَّقَران hyperkeratosis في أنحاء الجسم كافة. يُعد هذا الحُوول استذكّاراً reminiscent للمرحلة المبكرة لاستحالة النسيج الطبيعي إلى سرطان.

الفيتامينات هي مواد أساسية من أجل الاستقلاب الطبيعي ويجب أن يكون إمدادها الرئيسي من النظام الغذائي (القوت diet).

لا يستطيع الإنسان تخليق الفيتامينات في الجسم باستثناء بعض الفيتامين D في الجلد والنيكوتيناميد من الترتوفان. قد يؤدي نقص فيتامين معين إلى مُتلازمة عوز نوعية. قد يكون ذلك أولياً (النظام الغذائي غير الكافي)، أو ثانوياً، ينجم عن فشل الامتصاص (شذوذ معوي أو إسهال مزمن)، أو ازدياد الاحتياجات الاستقلابية (النمو، الحمل، الإرضاع، فرط الدرقية).

إن أعواز الفيتامينات المتعددة شائعة وتسبب صوراً سريرية معقدة. ثمة العديد من المستحضرات المفردة وعديدة الفيتامينات لتوفير الوقاية والعلاج.

إذ شعر بقرحات في قدميه وقد أصيب بالصدمة لرؤية قدميه بدون جلد تماماً. حيث انفصل جلد الأخصين الثخينين وأفضل ما فعله تحت وطأة هذه الظروف: أنه لطح الجلد الجديد باللاتولين lanoline... ووبرط العصابات bandages إلى جلد ظهر الأخصين¹.

يعدّ الفيتامين A ومشتقاته ماسخاً teratogenic بالجرعات الفيزيولوجية المذكورة سابقاً، مثلاً في المعالجة الدوائية (من أجل الاحتياطات، راجع استعماله في العُدّ والصدفية، الفصل 16). قد تأخذ الحامل السليمة المتحمسة على نحو مضلل إضافات supplements من تلقاء نفسها مما يسبب خطراً على الجنين. تنصح جمعية المسخّيات Teratology Society بأن لا تزيد الإضافات عن 8000 وحدة دولية (2400 ميكروغرام/اليوم).

الجرعة المفرطة الحادة Acute overdose: لقد أصبح المسافرون مصابين بالعلة بأكلهم أكباد اللواحم القطبية:

لا يأكل الأسكيمو أبداً كبد الدب القطبي، المعروف بسميته، وكذلك يتفادى كلاب الأسكيمو أكل كبد الدب القطبي لحكمة خريزية. إن الذين يسحرون من الأسكيمو يخافون كلاب الأسكيمو husky، ويفريهم التمتع بقسم من كبد الدب القطبي - تصبح شهتهم جامعة بالقرب من القطب الشمالي - يستهلكون حتى 10 مليون وحدة دولية من الفيتامين A (المتطلب اليومي هو 5000 وحدة دولية). يعدّ هذا كثيراً جداً من شيء جيد، وسرعان ما سيجد المتعشي diner نفسه مصاباً بالنعاس ثم يتغلب عليه الصداع والقيء بعدها، وأخيراً يفقد الطبقة الخارجية من جلده².

فيتامين B المركب Vitamin B complex

لقد صنّفت بعض المواد المختلفة الواسعة، من أجل الملائمة، على أنها "فيتامين B المركب". تتضمن المواد المستعملة في المعالجة الدوائية ما يلي:

الثيامين (B₁) Thiamine: يستعمل الثيامين فموياً لغايات

يستعمل الريتينول ومشتقاته بجرعات تفوق الاحتياجات التغذوية، كما في المعالجة الدوائية، أدواء الجلد المحتل التقرن (الصدفية، العُدّ Acne)، وفي ابيضاض الدم.

تريتينوين Tretinoin هو حمض الريتينويك retinoic، يستعمل في العُدّ Acne تطبيقاً موضعياً، راجع الفصل 16، وفموياً لتحريض هدأة ابيضاض السلائف النقية promye-locyte leukaemia.

إيزوتريتينون Isotretinoin: هو مُصاوغ isomer لحمض الريتينويك (عمره النصفى 20 ساعة). يستخدم فموياً في العُدّ (راجع الفصل 16). يُعدّ فعّالاً في الوقاية الثانوية من الأورام الأولية عند المرضى الذين عُولجوا من أجل السرطانة الحرشفية الخلايا squamous cell carcinoma في الرأس والعنق.

أستيريتين Acitertin: هو مشتق حمض الريتينويك (عمره النصفى 48 ساعة). يستعمل فموياً من أجل الصدفية (راجع الفصل 16).

ريتينول Retinol يستعمل هو نفسه في الوقاية والمعالجة من العوز (عمره النصفى 7 - 14 يوماً).

الآثار الضائرة Adverse effects

نحدث الآثار السمية بالمدخول العالي المديد (عند الأطفال 25000 - 500000 وحدة دولية يومياً). تتجلى العلامة التشخيصية للتسمم المزمن بتورم مضم tender مؤلم في العظام الطويلة. يحدث أيضاً القَهَم، والآفات الجلدية، فقدان الشعر، ضخامة الكبد والطحال، وذمة الحليمة، نزف وتوعل عام. يتراكم الفيتامين A بشدة (يخزن في الكبد والدهن) وتأخذ آثاره أسابيع حتى تزول. تنجم معظم حالات التسمم بالفيتامين A عن إعطاء الأمهات كميات كبيرة من زيت كبد السمك لأطفالهن اعتقاداً منهن أن ذلك مفيدٌ لهن.

تسبب الجرعات المفرطة المزمنة أيضاً ازدياد تعرض الأغشية البيولوجية والطبقة الخارجية من الجلد للتقشر peel. إن المثال المتطرف في هذه الحالة هو مُستكشف القطبية Antarctic الجائع في عام 1913 الذي أكل كبد كلاب زلاجة الأسكيمو.

¹ Shearman J C 1978 Vitamin A and Sir Douglas Mawson. British Medical Journal 1:283

² Shearman J C 1978 Vitamin A and Sir Douglas Mawson. British Medical Journal 1:283

فيتامين C: حمض الأسكوربيك

Vitamin C: ascorbic acid

يؤدي عَوَز حمض الأسكوربيك إلى البَثْع³ *scurvy*، الذي يتميز بنزوف حَبَرِيَّة *petechial*، أورام دموية، نزف اللثة (عند وجود الأسنان) وفقر الدم. يمتلك مكاناً بارزاً في تاريخ التدابير العلاجية.

شاع البَثْع بشدة منذ آلاف السنين، لا سيما بين البحارة في رحلاتهم الطويلة. ولقد أنجز الطبيب جيمس لند Dr. James Lind في عام 1753، تجربة علاجية بسيطة ذات شواهد simple controlled therapeutic trial على 12 بحاراً مصابين بالبَثْع المتقدم. كان النظام الغذائي نفسه لهم جميعاً وكانوا يعيشون على جانب السفينة نفسها في البحر. قسمهم إلى أزواج وعالج كل زوج منهم بأسلوب منفصل بشراب التفاح، حمض السلفوريك، ماء البحر، الخل، طبخة دوائية من الثوم، الخردل، البلسم ونبات المر *myrrh*، وبرتقالتين وليمون *lemon*. شفي الزوج الذي تلقى البرتقال والليمون وعادوا إلى خدمتهم خلال أسبوع، بينما تحسّن قليلاً زوج واحد فقط من الباقين، وهو الزوج الذي أخذ شراب التفاح. لقد تم التأكيد المتكرر على نجاعة البرتقال والليمون في الوقاية والشفاء من البَثْع، وقامت البحرية البريطانية في آخر الأمر بتخصيص حصة منتظمة من عصير الليمون، ولكن لسوء الحظ استبدلت في حينها بعصير الليم⁴ (Lime) الأرخص الذي يحتوي كمية غير كافية من حمض الأسكوربيك للوقاية من البَثْع تماماً.

الوظيفة Function

يحتاج حمض الأسكوربيك لأجل تخليق الكولاجين. يُعد عاملاً مُختزلاً (مضاد تأكسد) أيضاً ويلعب دوراً في جملة الأكسدة - الاختزال واجتثاث المؤكسدات (الجدور الحرة)

³ يصاب الإنسان (والمُقدّمات *primates* الأخرى: أعلى رُتب الثدييات)، خنزير غينيا، خفاش فاكهة إنديانا، بالبَثْع؛ تستطيع الحيوانات الأخرى تخليق حمض الأسكوربيك.

⁴ يستعمل عموماً مصطلح "الخير *limey*" من قبل البحارة الإنكليز؛ لكنه متروك الآن ويستعمل فقط في استراليا.

تغذوية، ويعطى داخل الوريد في الحالات الإسعافية الخطيرة مثل متلازمة فيرنكه كورساكوف، عندما يسبب صدمة تأقية، فيجب أن يُعطى حقناً على مدى 10 دقائق (أو يُعطى عضلياً).

الكوبالامين (B₁₂): راجع الفصل 29

حمض الفوليك (B₉): راجع الفصل 29

البيريدوكسين (B₆) *Pyridoxine* هو نيم إنزيمي (يشمل نازعات الكربوكسيل *decarboxylases*) من أجل نقل الأمين *transamination* وله علاقة بالعديد من العمليات الاستقلابية. أما متطلبات البالغ الطبيعية منه فهي حوالي 2 ميلي غرام يومياً. يعطى البيريدوكسين كمعالجة دوائية لعلاج بعض الأخطاء الاستقلابية الخلقية المعتمدة على البيريدوكسين، ومنها البيلة الهوموسيستينية، فقرُ الدَّم الوراثي الحديديُّ الأرومات *hereditary sideroblastic anemia* وفرط أوكسالات البول البولي. قد يتعرض عَوَز البيريدوكسين بالأدوية مثل الأيزونيازيد، الهيدرالازين، البنسلامين؛ يقي البيريدوكسين بمقدار 10 ميلي غرام يومياً من تطور التهاب الأعصاب المحيطي بدون تدخّل مع الفعل العلاجي.

استعمل البيريدوكسين أيضاً في بعض الحالات التي تتضمن التوتر السابق للحيض، القيء الحسلي، داء الإشعاع بجرعات قد تزيد أحياناً عن 100 ميلي غرام/يومياً. قد يكون التعرض لجرعات عالية ضاراً، فمثلاً قد يسبب اعتلالاً عصبياً حسياً، لا يمكن أن يبرأ.

النياسين (B₃) *Niacin*، (حمض النيكوتينيك، نيكوتاميد) هو جزء أساسي في نيم نازعة الهيدروجين I و II *codehy-* *drogenase*، ولذا فهو موجود في كل خلية حية. يستعمل في بعض أنواع فرط شحميات الدم، راجع الفصل 25.

لا تحدث الآثار الضائرة بالجرعات المعيارية من النيكوتيناميد. يسبب حمض النيكوتينيك، الذي يتحول إلى نيكوتيناميد، توسع أوعية محيطي مع بيغ *flushing* مزعج وحكة، وقد يغمى على المريض.

المباشر) لكنه أقل فعالية من زُرْقَةُ الميثيلين *methylene blue* (كلوريد الميثيل ثيونين). يُعطى كلاهما فموياً، وريدياً أو عضلياً. يمكن أن تسبب الجرعات المفرطة من زُرْقَةُ الميثيلين ميثيموغلوبينية الدم (بنتيبي الإنزيمات المعتمدة على NADPH).

قد تخرض ميثيموغلوبينية الدم بالأدوية المُؤكَّسَة: السلفوناميدات، النترت، النترات (قد تحدث أيضاً بماء الشرب)، البريماكين، المخدرات الموضعية، الدابسون، التروفورانتوين، التوروبوسيد، مضاهئات الفيتامين K، الكلورات، الأنيلين، التوروبنزين. ثمة حالات إسعافية نادرة ينفع فيها إعطاء زُرْقَةُ الميثيلين 1 ميلي غرام/كيلوغرام داخل الوريد ببطء خلال 30 دقيقة. (ينافس حمض الأسكوربيك مباشرة مع السبب الكيميائي ولكن لا يكفي ذلك في الحالات الوخيمة، التي تعُدُّ الوحيدة التي تحتاج معالجة).

في الشكل الخلقي *congenital*، يفيد إعطاء زُرْقَةُ الميثيلين فموياً مع حمض الأسكوربيك أو بدونه لعدة أيام أو أسابيع. تحوّل زُرْقَةُ الميثيلين البول للأزرق وقد تهيج التراكيز العالية السبيل البولي، لذا يجب أن يكون مدخول السوائل عالياً عند استعمال جرعات كبيرة.

سلفاموغلوبينية الدم *Sulphaemoglobinaemia* لا يمكن معالجتها بالأدوية. وربما تنتج عن السلفوناميدات، النترت والنترات.

فيتامين D، الكالسيتيوم، الهرمون الدرقي،

الكالسيونين، الفُسْفُونَات الثنائية، العَظْم

Vitamin D, Calcium, parathyroid hormone, calcitonin, bisphosphonates, bone

ترتبط هذه العوامل بقوة مع بعضها وسوف تناقش معاً.

فيتامين D VITAMIN D

يتضمن الفيتامين D عدداً من المركبات ذات العلاقة البنوية مع الستيروول وله خصائص بيولوجية متشابهة إذ يقي من أدواء عَوَزِ الفيتامين D أو يشفيها وهي: الرَّخَد *rickets* وتلين العَظْم. تتضمن الأشكال الهامة ما يلي:

المنتجة بأسلوبٍ داخليّ المنشأ أو في البيئة، مثل دخان السيارة (راجع الفيتامين E).

دواعي استعمال حمض الأسكوربيك

Indications for ascorbic acid

- الوقاية والشفاء من البَثْع *scarvy*.
- تحمض البول (نادراً ما يكون ملائماً).
- ميثيموغلوبينية الدم *methaemoglobinaemia*، من أجل خواصه كعامل مُخْتَزِل (راجع أدناه).
- الزُكام *Coryza*: ربما تنقص الجرعات الكبيرة (1 غرام أو أكثر يومياً) من حمض الأسكوربيك (المتطلب التغذوي) اليومي (60 ميلي غرام) من وقوع الزُكام ووخامته. إن التجارب المعول عليها في هذا المرض صعبة والنتائج غير جازمة. لتبرير استعمال مثل هذه الجرعات عند السكان، يجب أن تظهر منفعة سريرية، إضافة للاعتداد الاحصائي؛ والضرر غير المعتد به. هذا لم يتحقق بعد.

الآثار الضائرة Adverse effects

قد تسبب الجرعات العالية اضطراباً في النوم، الصداع، والانزعاج المعوي. يطرح حمض الأسكوربيك جزئياً في البول دون تبدل ويستقلب جزئياً إلى أوكسالات *oxalate*. أما الجرعات فوق 4 غرامات يومياً، التي تؤخذ لفترات طويلة رغبة في الوقاية من الزكام فقد تزيد من تركيز الأوكسالات البولية بما يكفي لتشكيل حصيات أوكسالاتية. قد يُورَث *precipitate* الإعطاء داخل الوريد لحمض الأسكوربيك لنوب انحلال الدم *haemolytic attack* عند المصابين بعَوَزِ نازعة هيدروجين الغلوكوز -6- فسفات *glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)*.

ميثيموغلوبينية الدَّم

METHAEMOGLOBINAEMIA

مادة مُخْتَزَلَة يُحتاج إليها لتحويل الميثيموغلوبين (حديديك: حديد ثنائي التَكاْفُو) إلى أُكْسِي هيموغلوبين (حديدوز: حديد ثنائي التَكاْفُو) عندما يتشكل ما يكفي منها تسبب اختلالاً خطيراً في القدرة على حمل الأوكسيجين الدموي. إن حمض الأسكوربيك غير سام (يفعل بالاختزال

• D_2 أو إرغو كالسيفيرول (كالسيفيرول) يصطنع بالتشعع فوق البنفسجي من الإرخوستيرول.

• D_3 أو كولي كالسيفيرول يصطنع بالتشعع فوق البنفسجي لما 7- ديهيدروكوليستيرون؛ هو الشكل الموجود في الغذاء الطبيعي ويتشكل في الجلد.

يصبح فيتامينا D_2 و D_3 أكثر فعالية عبر زوج من تفاعلات إضافة الهيدروكسيل المَدرَكْسَلَة hydroxylation هما: (a) 25 هيدروكسيل في الكبد، و (b) 1- ألفا هيدروكسيل في الكلية (تحت مراقبة هرمون الدرقية PTH) ليشكلا 1- ألفا - 25 ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفيرول؛ وهو الشكل الطبيعي الفعّال من الفيتامين D، يتوافر باسم كالسيتريول Cacitriol. يكون تفاعل ألفا هيدروكسيل الكلوي النهائي محدود السرعة وغير كاف بوجود مرض كلوي، أما إعطاء طلائع بيولوجية أقل فعالية فيكون مسؤولاً عن نقص النجاعة.

ولذا فقد أُدخل الشكل 1- ألفا - الهيدروكسيلي Hydroxylated (1- ألفا- هيدروكسي كولي كالسيفيرول) ألفا كالسيدول (One Alpha)، الذي يتطلب فقط المَدرَكْسَلَة في الكبد ليصبح 1- ألفا - 25 ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفيرول (كالسيتريول calcitriol). ولذا يكون ألفا كالسيدول (والكالسيتريول أيضاً) فعالاً في فشل الكلية لأنه يتجاوز مرحلة الهيدروكسلة الكلوية المعيبة. يوصى باستعماله بسبب فاعليّة potency غير الاعتيادية ونجاعته efficacy عند البالغين بجرعة الصيانة المعتادة وغالباً ما تكون 0.25 - 1 ميكروغرام/يوم فحسب.

إضافة لذلك ثمة تفاوت بنيوي بين الفيتامين D_2 و D_3 ديهيدروتاكيرون ستيرون (Tachyrol, ATIO) الذي يتفعّل بيولوجياً أيضاً بالمَدرَكْسَلَة في الكربون 25 الكبدية.

الميزات Advantages تتضمن ميزات ألفا كالسيدول وديهيدروتاكيستيرون البدء السريع ومدة التأثير السريرية القصيرة (عدة أيام) مما يجعله ملائماً للإحكام السريع لكالسسيوم البلازما، كما في قصور الدريقات Parathyroid. لا تكون مثل هذه العوامل مناسبة عند الرغبة بالإحكام البطيء لكالسسيوم البلازما (أسابيع) بالفيتامين D_2 و D_3 في حال التدبير

العلاجي الاعتيادي لعَوَز الفيتامين D.

الأفعال Actions إن أفعال الفيتامين D معقدة. إذ يُعزز الفيتامين D النقل الفعّال (امتصاص) للكالسسيوم وبالتالي الفُسفات من الأمعاء، ويسيطر، مع هرمون الدرقية Parathormone على تَمَعْدُن العَظْم ويعزز عَوْد امتصاص الكالسسيوم والفُسفات من النبيتات الكلوية. يرتفع تركيز الكالسسيوم البلازمي. ثمة تلكؤ بعد جرعة D_2 أو D_3 بحوالي 21 ساعة قبل بدء الأثر المعوي، وربما ينجم ذلك عن الزمن اللازم لتحوّل الاستقلابي إلى أشكال أكثر فعالية. لكن يكون التلكؤ مع الكالسيتريول الفعّال بيولوجياً ساعتين فحسب.

تمتلك الجرعة المفردة الكبيرة من الفيتامين D آثاراً بيولوجية قد تصل إلى ستة شهور (بسبب الاستقلاب والخرن). لذا يتراكم هذا العامل، فقد تعطي الأم القلقة على ابنها جرعة مفرطة من الفيتامين D لتصبح عظامه قوية مما قد يسبب له سمية خطيرة.

دواعي الاستعمال Indications. يستعمل الفيتامين D للوقاية من الرخد ولعلاجه وكذلك لجميع أنواع تلين العظام، وللمعالجة العرضية لبعض حالات قصور الدريقات Para-thyroid والصدَفِيّة Psoriasis أيضاً.

رخص الكالسيتريول للتدبير العلاجي لتخلل العَظْم التالي للإيلاس. لما كان هناك امتصاص معيب للكالسسيوم من المعى gut في تلين العَظْم الثانوي للإسهال الدهنسي أو مرض كلوي لذا غالباً ما يُحتاج لمقادير كبيرة من الفيتامين D لتعزيز الامتصاص.

يجب أن يترافق استعمال الفيتامين D كمعالجة دوائية عموماً برصد كالسيوم البلازما.

1.0) Dose and preparations الجرعة والمستحضرات

مكروغرام = 40 وحدة). يمكن الوقاية من عَوَز الفيتامين D البسيط بإضافة فموية من 10 مكروغرام (400 وحدة) من الأرغو كالسيفيرول يومياً. يُعد عَوَز الفيتامين D شائعاً عند الآسيويين الذين يستهلكون خبزاً خالياً من القشور وعند المسنين الذين يعيشون بمفردهم؛ يمكن الوقاية من عوزه بأخذ إضافة فموية من الأرغو كالسيفيرول 20 مكروغرام (800

والأدوية FAD في الولايات المتحدة بأنه المدخول القوت المُقَيّ fortified diet بإضافات الفيتامين D يجب أن لا يزيد عن 400 وحدة يومياً.

لا يتحمل المصابون بالساركويد sarcoidosis الفيتامين D وقد لا يتحملون أيضاً الكمية الصغيرة جداً الموجودة في النظام الغذائي الطبيعي، وكذلك المقدار الذي يجري تخليقه في جلدهم بتأثير ضوء الشمس. قد ينجم عدم التحمل into-lerance عن الإنتاج المفرط من الكالسيترول (راجع أعلاه) من البلاعم macrophages المفعلة بالإنترفيرون؛ يُعاكس فرط الإنتاج بالكورتيكوستيرويد الذي يستعمل في معالجة فرط الفيتامين D الوخيم.

إن تناول الأدوية التي تخرض الإنزيمات عند المصابين بالصرع قد تطور تلين العظام أو الرخد (الأطفال). وقد ينجم ذلك عن زيادة التحريض الإنزيمي الذي يزيد استقلاب الفيتامين D ويسبب عوزه، أو قد يكون هناك تثبيط لأحد أنواع الهيدروكسلة Hydroxylations التي تزيد الفعالية البيولوجية.

معالجة اضطرابات الكالسيوم والعظم

Treatment of calcium and bone disorders

نقص كالسيوم الدم HYPOCALCAEMIA

تعطى غلوكونات الكالسيوم calcium gluconate حقناً في نقص كالسيوم الدم الحاد، الذي يتطلب معالجة مجموعة من محلول 10%، بمقدار 10 - 20 ميلي لتر حوالي 2 ميلي لتر بالدقيقة ويتابع بالتسريب المستمر داخل الوريد بمقدار 40 ميلي لتر (9 ميلي مول) باليوم مع رصد كالسيوم البلازما. يجب أن لا يعطى عضلياً لأنه مؤلم ويسبب التنخر. يمكن أن يعطى غلوبيونات الكالسيوم calcium glubionate حقناً عضلياً عميقاً عند البالغين.

من أجل الاستعمال المزمّن، كما في قصور الدريقات، يُحتاج إلى الألفاكالسيدول أو الكالسيترول. يزداد الكالسيوم الغذائي Dietary بإعطاء غلوكونات الكالسيوم (تتوافر

وحدة) يومياً. يتطلب عَوَز الفيتامين D الناجم عن سوء الامتصاص المعوي أو المرض الكبدي المؤس إعطاء الفيتامين D بجرعته الفارماكولوجية، مثل أقراص الأروغوكالسيترول حتى 1 ميلي غرام (40000 وحدة) يومياً. يتأخر الأثر المضاد للرُخد antirachitic effect للفيتامين D من شهر واحد إلى شهرين ويعكس التركيز البلازمي للكالسيوم الجرعة المعطاة قبل أيام أو أسابيع. إن تبديل تواتر الجرعة غير مطلوب.

وقد يتطلب نقص الكالسيوم في الدم في قصور الدريقات hypoparathyroidism جرعات من الأروغوكالسيترول تصل حتى 2.5 ميلي غرام (100,000 وحدة) يومياً لتحقيق كلس الدم السوي لكن تصعب معايرة الجرعة وقد يأخذ فرط كالسيوم الدم الناجم عن الجرعة المفرطة أسابيع حتى يبرأ. لذا تفضل مشتقات الفيتامين D التحليلية، أي ألفاكالسيدول alfacalcidol والكالسيترول لأنها ذات بدء سريع ومتوازن للتأثير rapid onset and offset of action مما يسهل تضبيب كالسيوم الدم. قد يُحتاج أيضاً لإضافة الكالسيوم فموياً.

يجب وصف ألفاكالسيدول alphacalcidol والكالسيترول calcitriol، لكن ليس الأروغوكالسيترول، إذا تطلب مريض مصاب بعلّة كلوية معالجة بالفيتامين D (راجع ما سبق).

إن الكالسيوترول calcipotriol وتاكالستول Taca-clcitol هما من مضاهنات الفيتامين D ويتوافران على شكل كريمات ومراهم لمعالجة الصدفية Psoriasis (الفصل 16).

أعراض الجرعة المفرطة Symptoms of overdose تنجم عن ارتفاع مفرط في كالسيوم الدم بصورة رئيسية. تتضمن الآثار العامة: التوعك، والتعاس، والغثيان، والألم البطنى، والعطش، والإمساك، وفقد الشهية. تتضمن الآثار المديدة الأخرى التكتلات المتنبذة غالباً في كل مكان من الجسم، والضرر الكلوي وازدياد نتاج الكالسيوم البولي؛ قد تتشكل حصاة كلوية. عندما يزداد الفيتامين D عن 10000 وحدة يومياً عند البالغين لأكثر من حوالي 12 أسبوعاً فإنه يصبح خطيراً.

قد ينشأ التسمم بالفيتامين D عن حُسن النية، والإعطاء غير الضروري من قبل الوالدين. لذا تحذر إدارة الأغذية

السوائل والكهارل» بما فيها البوتاسيوم. قد يُضاف الفروروسيميد *Furosemide* للتدبير حالما يُصحح نفاذ الملح.

- ثنائي الفسفونات *bisphosphonate* (انظر لاحقاً). يسرب الباميدرونات⁵ *pamidronate* وفقاً (للجدول 1.38)؛ وهو فعال في أنواع مختلفة من المضطرابات فرط كالسيوم الدم. يبدأ انخفاض كالسيوم المصل في خلال يوم أو يومين وينخفض في خلال 5 - 6 أيام ويهدوم لمدة 20 - 30 يوماً. قد تعطى الإيتيدرونات *Etidronate* داخل الوريد في مرض فرط كالسيوم الدم الحثيث. يبدأ عمله خلال يوم أو يومين وتدم الجرعة لمدة 3 - 4 أسابيع؛ قد يفيد أيضاً في الداء النقيلي الورمي في العظم. أما الكلودرونات *Clodronate* (فموي أو داخل الوريد) أو حمض زوليدونيك *Zoledonic* داخل الوريد فهما دواءان بديلان.

الجدول 1.38: معالجة فرط كالسيوم الدم بالباميدرونات ثنائية الصوديوم <i>disodium pamidronate</i>	
الكالسيوم (ميلي مول/لتر)	باميدرونات (ميلي غرام)
> 3.0	15 - 30
3 - 3.5	30 - 60
3.5 - 4.0	60 - 90
< 4.0	90

تسريب بطيء، أي 30 ميلي غرام في محلول ملحي 250 ميلي لتر تركيز 0.9% لمدة ساعة. تتوقع الاستجابة خلال 3 - 5 أيام.

- الكالسيونين *calcitonin* (راجع أدناه). عندما ينجم فرط كالسيوم الدم جزئياً على الأقل بسبب التحريك من العظم، يمكن استعمال الكالسيونين لتنشيط الارتشاف العظمي، وقد يُعزز الإفراغ البولي للكالسيوم. يتطور هذا التأثير خلال بضع ساعات وقد تفقد الاستجابة على مدى بضعة أيام (لكن قد تسترد أحياناً بالاسترويد الكظري).

- إن الستيرويدات القشرية الكظرية *adrenocortical steroid*، مثل البريدنيزولون 20 - 40 ملغ/يومياً فمويًا، فعالة في أوضاع خاصة؛ إذ تنقص من فرط كالسيوم الدم الناجم عن

أقرص فوارة) أو لأكثات الكالسيوم *calcium lactate*. يرتبط ميدروروكسيد الألومنيوم مع الفسفات في الأمعاء مسبباً نقص الفسفات في الدم، الذي ينبه التشكل الكلوي لأهم مُستقلب فعال للفيتامين D ويعزز على نحو مفيد امتصاص الكالسيوم.

الآثار الضائرة للكالسيوم Adverse effects داخل الوريد قد تكون خطيرة جداً. أما العلاقة المبكرة فهي الشعور بالوخز Tingling في الفم والدفع المنتشر بكل الجسم. إن آثاره الخطيرة على القلب، تحاكي الديجيتال وتتأزر معه (وقد يحدث توقف قلبي مميت عند الحيوانات المدججلة) ويُصح المرضى أن يجتنبوا الكالسيوم داخل الوريد إذا كانوا يتناولون الغليكوزيد الديجيتالي (باستثناء نقص كالسيوم الدم الوخيم المصحوب بأعراض). يناهض أثر الكالسيوم على القلب بالبوتاسيوم وعلى نحو شبيه يمكن معاكسة counteracted الآثار السمية لبوتاسيوم المصل العالي في فشل الكلية الحاد بواسطة الكالسيوم.

فرط كالسيوم الدم HYPERCALCAEMIA

ثمة حاجة لمعالجة فرط كالسيوم الدم الوخيم المسبب للأعراض سواء نُزع السبب أم لم ينزع؛ يُحتاج عموماً في التركيز البلازمي 3.0 ميلي مول/لتر (12 ميلي غرام/100 ميلي لتر) إلى معالجة طارئة بوجود بيئة سريرية على السمية (يتفاوت التحمل الفردي كثيراً).

تدابير مؤقتة Temporary measures

بعد مراعاة الوظيفة القلبية والكلوية للمريض، يمكن اتباع التدابير التالية انتقائياً:

- لا بد من المحلول الملحي الفيزيولوجي *physiological saline* أولاً لتصحيح نقيصة الصوديوم والماء وثانياً لتعزيز الإدرار البولي للصوديوم المرتبط بالكالسيوم في النيب الكلوي الدائسي. يجب أن يعطى في البداية 500 ميلي لتر من محلول ملحي 0.9% داخل الوريد كل 4 - 6 ساعات لمدة 2 - 3 أيام ويستمر بمعدل 21 يوماً حتى ينخفض كالسيوم البلازما إلى أقل من 3.0 ميلي مول/لتر ويجب أن يكون المدخول الفموي كافياً. يتطلب التدبير الحرس على توازن

⁵ سمي سابقاً أمينو هيدروكسي بروبيلايدن ثنائي فسفات الصوديوم Amino-hydroxy propylidenediphosphonate, ADP

الحصيات الكلوية، بالإضافة للتدابير العامة (نظام غذائي منخفض الكالسيوم، مدخول عالي من السوائل) بالمدى البولي الثيازيد (مع أو بدون السيترات citrate الرابطة للكالسيوم) والفوسفات الفموية (راجع أعلاه) راجع أيضاً تحصى الكلية (راجع الفصل 26).

الهرمون الدرقي PARATHYROID HORMONE

يفعل الهرمون الدرقي بصفة رئيسية على الكلية فيزيد الارتشاف العظمي للكالسيوم؛ يزيد امتصاص الكالسيوم من الأمعاء، على نحو غير مباشر، حيث ينبه التخليق الكلوي لمركب 1-ألفا 25-ديهيدروكسي كوليكالسيفيرول (راجع الفيتامين D). ويزيد معدل إعادة تشكيل العظم (المعدن والكولاجين)، ويزيد فعالية الخلية العظمية؛ بجرعاته العالية، يدعم التوازن الإجمالي للارتشاف (فعالية ناقضة للعظم osteoclast) ويرفع تركيز الكالسيوم البلازمي (وانخفاض الفوسفات) ولكن يدعم بجرعاته المنخفضة توازن تشكل العظام (فعالية بانية للعظم osteoblast).

الكالسيونين CALCITONIN

الكالسيونين هو هرمون بيتيدي ينتج من الخلايا C في الغدة الدرقية (عند الثدييات). يفعل في العظام (بتشيط نقض العظم osteoclas) وينقص معدل تقلب العظم، وينقص من عود امتصاص الكالسيوم والفوسفور في الكلية، يستحصل عليه من مصادر طبيعية (الخنزير، السلمون، الأنقليس) أو يُخلق صناعياً. يتفاوت العمر النصفى بحسب مصدره؛ أما العمر النصفى للكالسيونين الإنساني فهو 10 دقائق. تتطور الأضداد ولاسيما نحو الكالسيونين الخنزيري وتُسْتَعْدَل neutralise تأثيره؛ لذا يفضل الكالسيونين سلمون التخليقي (سالكاتونين Salcatonin) في الاستعمال المطول؛ قد ينجم فقدان تأثيره عن التنظيم النازل للمُسْتَقْبَلَات. يستعمل الكالسيونين (تحت الجلد، عضلياً أو داخل الأنف) ليضبط فرط كالسيوم الدم (التأثير السريع). ويستعمل في داء باجيت paget العظمي (يفرج الألم، وانضغاط الأعصاب، مثل العصب القحفي السمعي)، ألم السرطان النقيلي العظمي،

التسمم بالفيتامين D (الذي يكون ناجماً عن فرط الامتصاص المعوي للكالسيوم) وينقص من الساركويد بآثره المحور للمرض بصفة رئيسية). قد يكون السترويد فعالاً في فرط كالسيوم الدم الناجم عن الخباثات إذ يستجيب المرض نفسه كما في لمفوما الورم النقي. لا يستجيب معظم المصابين بفرط الدرقية.

- تعُدُّ الفُسْفَات phosphate وريدياً سريعة الفعالية ولكنها تخفض الكالسيوم بترسيب الفُسْفَات والكالسيوم في العظم والأنسجة الرخوة وتثبط فعالية ناقضات العظم، يجب أن تستعمل عندما تفشل الطرق الأخرى.
- الإيديئات الثلاثية الصوديوم Trisodium edetate (وهي مكافئ علاجي للإيديئات الثنائية الصوديوم) تعطى داخلوريد، وهي تخلب الكالسيوم ويُفرغ المركب الخامل بالترشيح الكببيسي. على الرغم من أن فعاليتها سريعة فقد تسبب ضرراً كلوياً.
- يعدُّ الديال dialysis سريعاً وفعالاً، وربما يُحتاج إليه في الحالات الوخيمة أو المرافقة للفشل الكلوي.

تعُدُّ هذه التدابير المذكورة أعلاه مؤقتة فقط، وتعطي الفرصة لمعالجة السبب.

الاستعمال المديد Long-term use

إنَّ فُسْفَات سِلُولُوز الصوديوم sodium cellulose phosphate (كالسيسورب Calcisorb) هي مادة أيونية مبادلة فموية تمتلك ألفة خاصة للكالسيوم. إذ ترتبط مع الكالسيوم القوتي dietary في الأمعاء وتطرح الكالسيوم المرتبط في البراز. تستعمل هذه المادة عند المصابين بفرط امتصاص الكالسيوم والذين يطورون فرط كالسيوم البول والحصيات الكلوية.

ترتبط أيضاً الفُسْفَات اللاعضوية، مثل sodium acid phosphate (فُسْفَات ساندوز) التي تؤخذ فموياً مع الكالسيوم في الأمعاء.

فرط كالسيوم البول HYPERCALCIURIA

قد يُنْقَص كالسيوم البول عند المرضى الذين يشكلون

وتخلخل العظم التالي للإياس.

تأثيراته الضائرة Adverse effects تتضمن الأرجية،
الغثيان، التقيؤ والتخز في الوجه واليدين.

الفوسفونات الثنائية BIPHOSPHONATES

الفوسفونات الثنائية هي مضاهات غير مُحلَّمة تخليقية من
البيروفوسفات، يُستبدل بذرة الأوكسيجين المركزية في بنية
P-O-P ذرة كربون لتعطي مركب P-C-P.

الأفعال Actions: هذه المركبات خالبة chelators فعالة
للكالسيوم تستهدف بسرعة السطوح المعدنية للعظم المعرضة
في الأحياء in vivo، ويمكنها أن تُطلق بالارتشاف العظمي
بناقضات العظم released by boneresorbing osteoclast، مما
ينجم عنه تثبيط وظيفة ناقضة العظم واستماتة ناقضة العظم
osteoclast apoptosis. تثبط الفوسفونات الثنائية (أليندرونات،
كلودرونات، إيتيدرونات، باميدرونات، ريزيدرونات،
تيلودرونات وزوليدرونات) فعالية ناقضات العظم ووظيفتها،
وربما تنبه مباشرة التشكل العظمي بواسطة بانيات العظم
osteoblasts. ترتبط بقوة أيضاً مع بلورات هيدروكسي
آباتيت Hydroxy apatite crystals، ويمكن أن تثبط بجرعاتها
العالية تمعدن العظم. لا تتعلق الجرعات التي تؤثر على تمعدن
العظم بنجاحاتها المضادة للارتشاف. ثمة تفاوت واسع بين هذه
المركبات وفي قدرتها على تثبيط الارتشاف النسبي نسبة إلى
تثبيط تمعدن العظم. يجب مثلاً إعطاء الإيتيدرونات Etidronate
دورياً للوقاية من زوال التمعُّن demineralisation، بينما لا
يتدخل الأليندرونات alendronate، المتاح حديثاً، مع التمعُّن
بجرعاته المضادة للارتشاف العظمي ويمكن استعماله باستمرار.

الحرائك الفارماكولوجية Pharmacokinetics. تمتص
الفوسفونات الثنائية على نحو عسير بعد ابتلاعها الفموي
ويضعف امتصاصها بالطعام، والمشروبات والأدوية التي
تحتوي على أملاح الكالسيوم، المغنسيوم، الحديد وأملاح
الألومنيوم. يُضمَّن جزء من من الفوسفونات الثنائية الممتصة في
العظم؛ ويفرغ الجزء الباقي دون تبدل عن طريق الكليتين.
عندما يجري تضمينها في الهيكل، تطلق الفوسفات الثنائية فقط

عندما يرتشف العظم خلال التقلب turnover. قد تعطي
فموياً أو داخل الوريد.

الاستعمالات Uses. ثمة ثلاثة أنواع من الفوسفونات
الثنائية (أليندرونات، إيتيدرونات، ريزيدرونات) مرخصة حالياً
في المملكة المتحدة لمعالجة تخلخل العظم (إن الزوليدرونات فعال
أيضاً)، وتستعمل المركبات الأخرى في داء باجت paget
العظمي، وفرط كالسيوم الدم الناجم عن السرطان
(باميدرونات، كلودرونات، زوليدرونات). قد تنفع
الفوسفونات الثنائية أيضاً من أجل الأدواء الوريدية التي
انتشرت إلى العظم؛ توحي البينات أن الكلودرونات فموياً
والباميدرونات وريدياً فعالان في الوقاية الثانوية من النقائل
العظمية الناجمة عن ورم النقي وسرطان الثدي.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن الآثار الضائرة
الاضطرابات المعدية المعوية، مع التهيج المريئي والتي تُعد
مشكلة ولاسيما بالأليندرونات. لذا يجب إعطاؤها قبل الطعام
بحوالي 30 دقيقة على الأقل، يبقى المريض منتصباً خلال هذه
المدة، يمكن أخذ الأليندرونات أسبوعياً (70 ملي غرام) بدلاً
من الاستعمال اليومي (10 ملي غرام)، ويجب تصحيح
اضطرابات الكالسيوم واستقلاب المعادن (مثل عوز الفيتامين
D، الخلل الوظيفي للهرمون الدريقي PTH) قبل البدء
بالفوسفات الثنائية. قد يحدث ألماً عظميةً مُتزايداً (إضافة
للتفريع)، كسوراً (الجرعة العالية، بالاستعمال المطول فقط)
نتيجة زوال تمعدن العظم.

تخلخل العظم OSTEOPOROSIS

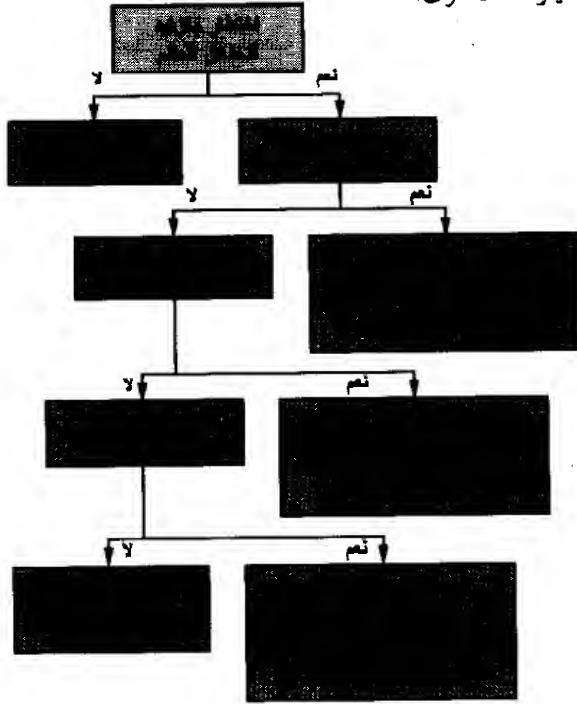
تخلخل العظم هو نقص غير طبيعي في كمية العظم، لكن
هناك حودة طبيعية. تنعكس كتلة العظم المنخفضة بنقصان
كثافة قياسات المعدن العظمي. غالباً ما تحدث عند النساء بعد
الإياس وعند المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيرويدات
المديدة. يجب نفي الأسباب المستبطنة مثل فرط الدرقية وفرط
الدريقات Parathyroid وقصور الغدد التناسلية (في كلا
الجنسين) قبل البدء بالمعالجة.

يجب أن يُصان السكان المعرضون لاحتطار تخلخل العظم

اللواتسي ليس لديهم تاريخ شخصي أو عائلي لسرطان الثدي أو موانع استعمال أخرى واللواتسي يرغبن محاولة المعالجة. يُعد الرالوكسيفين *Raloxifene* 60 ميلي غرام يومياً الميسور التكلفة خياراً جذاباً مع المزيد من البيانات الطويلة الأمد. هو ناهض انتقائي لمستقبل الإستروجين يمكن استعماله من دون معارضة ومن دون ازدياد ظاهري في اختطار سرطان الثدي أو السرطان البطاني الرحمي.

الفُسفونات الثنائية تزيد الكثافة المعدنية العظمية عند تخلخل العظم.

يظهر (الشكل 1.38) ترسيمة للوقاية من تخلخل العظم بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT ما بعد 5 سنوات، أو الخيارات الأخرى.



الشكل 1.38: الوقاية من تخلخل العظم J. Manson, Harvard Medical School and the New England Journal of Medicine

معالجة تخلخل العظم Treatment of osteoporosis

عادة ما نبدأ بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT أو الفُسفونات الثنائية، وإذا كان هذا غير ملائم، فقد يستعمل الكالسيثيرون أو الكالسيثونين أو الرالوكسيفين. إضافة لذلك، فإن الكالسيثونين فعال في تفريغ الألم حتى بعد الكسر الفقري

مثل المسنين، الأشخاص الذين يلازمون منازلهم، بمدخول كافٍ من الكالسيوم والفيتامين D. إن إضافة الكالسيوم إلى النظام الغذائي (غلوكونات الكالسيوم، كربونات الكالسيوم، هيدروكسي آباتيت، سترات، مالات) تنقص من فقدان العظم الصافي عندما يكون المدخول غير كافٍ أي أقل من 800 ميلي غرام/يوم، ويصحح بالأرغوكالسيفيرول 10 مكروغرام (400 وحدة) من طريق الفم في عَوَز الفيتامين D.

ينجم تخلخل العظم التالي للإياس عن عَوَز الغدد التناسلية؛ يمكن الوقاية منه. تعاني امرأة واحدة من كل 4 نساء في الستين من عمرها وامرأة واحدة من كل اثنتين في السبعين من عمرها من كسر تخلخل العظم في المملكة المتحدة.

• الإستروجين Oestrogen يوقف هذه العملية بإنقاصه الارتشاف العظمي.

• البروجستوجين progestogen يوقف هذه العملية بزيادته تشكل العظم، لكن تكون المنفعة العلاجية أقل مما هي بالإستروجين.

شبط الإستروجين فقد العظم المتعلق بالعمر الذي يحدث عند معظم النساء بعد الإياس. توحى الدراسات المُشاهدة observational studies بأن استعمال الإستروجين ينقص من اختطار الكسر الفقري بما يقارب 50% ومن كسر الورك بحوالي 25 - 30%. بالمقابل يزيد الإستروجين من اختطار السرطان البطاني الرحمي عشرة مرات، الذي يتناقص بإضافة البروجستوجين. لذا فإن توليفة الإستروجين والبروجستوجين تشكل ركناً رئيسياً في معالجة تخلخل العظم التالي للإياس؛ تنبسط هذه التوليفة فقدان العظم السريع الذي يحدث بسرعة بعد الإياس ويجب أن تستمر لسنوات.

يعدّ الاستعمال المديد مشكلة أكبر، ويزداد اختطار سرطان الثدي (أقل من الضعف)، المترابط مع مدى الاستعمال. إن المُرشح الملائم لهذه المعالجة هو جزء صغير من النساء ما بعد الإياس المُصابات بتخلخل عظمي أو قلة العظم الموثقة (نقص كثافة العظم) أو ازدياد اختطار تخلخل العظم عند النساء (تاريخ شخصي أو عائلي لكسر غير رضحي أو المدخنات الحاليات، أو النساء مع مَنَسَب كتلة الجسم BMI > 22)

الكسر fracture هو النتيجة الهامة لتخلخل العظم ويظهر (الجدول 2.38) بيئة تدعم نجاحة التداخلات المختلفة.

تلين العظم OSTEOMALACIA

PAGET'S DISEASE OF BONE داء باجت العظمي

تُعَدُّ الفُسْفُونَات الثَّانِيَّة (إيتدرونات، باميدرونات، تيلودرونات) فعالة بسبب تثبيتها للتشكل البلوري والنمو والذوبان، مثل الذي يجب أن يحدث في تمعدن العظم وإزالة هذا التمعدن. تتعلق الاستجابة بالجرعة والهدأة بعد مساق course قد يدوم حتى الستين. ألغى الكالكسيتونين (الذي يثبط الارتشاف العظمي) بالفُسْفَات الثَّانِيَّة ولكنه مفيد لإنقاص الجريان الدموي العظمي قبل العملية.

فیتامین E توکوفیرول

ربما تكون وظائف الفيتامين E هي التقاط أو كُتْس scavenger الجذور الحرة المحدثة بالعمليات الاستقلابية الطبيعية

879

- Paget's disease of bone. New England Journal of Medicine 336: 558-566.
- Editorial 1962 Arctic offal. British Medical Journal 1: 855
- Eastell R 1998 Treatment of postmenopausal osteoporosis. New England Journal of Medicine 338: 736-746.
- Fraser D R 1995 Vitamin D. Lancet 345: 104-107
- Greenberg E R, Sporn M B 1996 Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease. New England Journal of Medicine 334: 1198-1190
- Humphrey J H, Rice A L 2000 Vitamin A supplementation in young infants. Lancet 356: 422-424
- Manolagas S C et al 1995 Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. New England Journal of Medicine 332: 305-311
- Manson J E, Martin K A 2001 Postmenopausal Hormone-Replacement Therapy. New England Journal of Medicine 345: 34-40
- Meydani M 1995 Vitamin E. Lancet 345: 170-175
- Relston S H 1992 Medical management of hypercalcaemia. British Journal of Clinical Pharmacology 34: 11-20
- Seeman E 2002 Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 359: 1841-1850
- Spector T D, Sambrook P N 1993 Steroid osteoporosis. British Medical Journal 307: 519-520
- Willett W C, Stampfer M J 2001 What vitamins should I be taking, doctor? New England Journal of Medicine 345: 1819-1824

وكمواد موجودة بالبيئة، مثل الهيدروكربون، وللوقاية من هجمات الدهون عديدة الاشباع في الأغشية الخلوية مع إنتاج أذية خلوية. استعرفت حديثاً متلازمة عوزية؛ تتضمن الاعتلال العصبي المحيطي مع التنكس النخاعي المخيخي؛ وفقر الدم الانحلالي عند الخُدج Premature infants.

قد تنفع المعالجة الدوائية بالأسيتات ألفا توكوفرول (alpha tocopheryl acetate (Ephynal) المضاعفات العصبية العضلية للركود الصفراوي cholestasis الخلقي وفقد البروتين الشحمي بيتا من الدم abetalipoproteinemia.

Vitamin K فيتامين ك

راجع الفصل 28.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Bates C J 1995 Vitamin A. Lancet 345: 31-35
- Bushinsky D A, Monk R D 1998 Calcium. Lancet 352: 306-311
- Cooper C, Eastell R 1993 Bone gain and loss in premenopausal women. British Medical Journal 306: 1357-1358
- Delmas P D, Meunier P J 1997 The management of

